



BJCН

BULGARIAN  
JOINT  
CANCER  
NETWORK

СОНМ

СЪВМЕСТНА  
ОНКОЛОГИЧНА  
НАЦИОНАЛНА  
МРЕЖА

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД  
СОНМ-MORE 2024

[www.bjcn.bg](http://www.bjcn.bg)

# КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

BJCН 2024 Evidence Based Clinical Practice Guidelines: Cholangiocarcinoma



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2024

**д-р Азизе САРОГЛУ**

*Болница Тракия-Парк – Стара Загора*

**доц. д-р Александър КАЦАРОВ**

*ВМА – София*

**проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ**

*Болница Тракия-Парк – Стара Загора*

**д-р Анастазия ПЕТРЕСКА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. д-р Ася КОНСУЛОВА**

*УСБАЛО – София*

**доц. д-р Валерия ХАДЖИЙСКА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ**

*ВМА – София*

**доц. д-р Весела ИВАНОВА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**д-р Веселина КОЛЕВА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**проф. д-р Даниел КОСТОВ**

*ВМА МБАЛ – Варна*

**д-р Десислава ВИДЕВА**

*УМБАЛ Св. Иван Рилски – София*

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

*СБАЛЮЗ – Варна*

**акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

*Българска академия на науките*

**проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА**

*УСБАЛО – София*

**доц. д-р Иван ИВАНОВ**

*УМБАЛ Г. Странски – Плевен*

**проф. д-р Ивелин ТАКОРОВ**

*ВМА – София*

**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*

**проф. д-р Кирил ДРАГАНОВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. д-р Лидия ЧАВДАРОВА**

*УСБАЛО – София*

**Любомир БАЛАБАНСКИ**

*Генетична лаборатория – София*

**доц. д-р Марин ПЕНКОВ**

*УМБАЛ Св. Иван Рилски – София*

**д-р Маргарита ТАУШАНОВА**

*МБАЛ Сердика – София*

**доц. д-р Марчела КОЛЕВА**

*МБАЛ Св. София – София*

**проф. д-р Никола ВЛАДОВ**

*ВМА – София*

**доц. д-р Николай БЕЛЕВ**

*УМБАЛ Еврехоспитал – Пловдив*

**доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ**

*Медицински университет – София, Филиал – Враца*

**доц. д-р Петко КАРАГЪЗОВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. д-р Пламен ГЕЦОВ**

*УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София*

**д-р Радослав КОСТАДИНОВ**

*ВМА – София*

**д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ**

*СБАЛОЗ – София*

**проф. д-р Савелина ПОПОВСКА**

*УМБАЛ Г. Странски – Плевен*

**доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА**

*УСБАЛО – София*

**д-р Таня ЗЛАТАНОВА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

*УМБАЛ Св. Иван Рилски – София*

**доц. д-р Цонка ЛУКАНОВА**

*ВМА – София*

**д-р Цветан ТРИЧКОВ**

*ВМА – София*

**д-р Юлия КАЛЧЕВА**

*ВМА МБАЛ – Варна*

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА.....	11
1. 1. Симптоми и признаци.....	11
1. 1. 1. Симптоми и признаци при интрахепатален холангиокарцином.....	11
1. 1. 2. Симптоми и признаци при перихилусен и дистален холангиокарциноми и карцином на жлъчен мехур.....	14
1. 2. Редукция на риск и превенция.....	20
1. 2. 1. Рискови фактори за интрахепатален холангиокарцином.....	20
1. 2. 2. Рискови фактори за перихилусен и дистален холангиокарциноми и карцином на жлъчен мехур.....	26
1. 2. 3. Оценка на генетичен риск.....	31
1. 2. 4. Скрининг.....	39
1. 3. Мониторинг на серумни туморни маркери, възпалителни индекси и маркери за вирусни хепатити (В и С).....	41
1. 4. Хирургия за редукция на риска.....	48
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....	53
2. 1. Диагностична/стадираща лапароскопия.....	53
2. 2. Ендоскопски изследвания.....	56
2. 2. 1. Ендоскопско ехографско изследване.....	56

2. 2. 2. Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография .....	59
2. 3. Образни изследвания .....	66
2. 3. 1. Мултифазова компютър-томография/магнитнорезонансна томография .....	66
2. 3. 2. Хибридно функционално ПЕТ/КТ-изследване .....	76
2. 3. 2. 1. ПЕТ/КТ при интрахепатален холангиокарцином.....	76
2. 3. 2. 2. ПЕТ/КТ при карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарциноми.....	85
2. 4. Морфологични изследвания.....	96
2. 4. 1. Патологична класификация .....	96
2. 4. 2. Принципи на патологично и имунохистохимично изследване.....	109
2. 4. 3. Цитология на билиарен и перитонеален лаваж .....	121
2. 5. Генетични изследвания .....	127
3. СТАДИРАНЕ .....	137
3. 1. TNM-стадиране .....	137
3. 2. Класифициране на перихилусен холангиокарцином.....	145
3. 3. Оценка на функционален пърформанс статус.....	148
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....	151
4. 1. Интервенционален дренаж при малигнена билиарна обструкция .....	151

4. 2. Оценка на чернодробен функционален резерв .....	166
4. 3. Радикална хирургия при интрахепатален холангиокарцином.....	173
4. 3. 1. Радикална хирургия: обем на чернодробна резекция .....	173
4. 3. 2. Радикална хирургия: обем на лимфна дисекция.....	180
4. 4. Радикална хирургия при карцином на жлъчен мехур .....	186
4. 4. 1. Радикална хирургия: обем на резекция .....	186
4. 4. 2. Радикална хирургия: обем на лимфна дисекция.....	193
4. 4. 3. Поведение при инцидентен карцином на жлъчен мехур.....	195
4. 5. Радикална хирургия при перихилусен холангиокарцином .....	198
4. 5. 1. Радикална хирургия: обем на резекцията според класификацията на <i>Bismuth-Corlette</i> .....	198
4. 5. 2. Радикална хирургия: обем на лимфна дисекция.....	205
4. 5. 3. Радикална хирургия: съдови резекции .....	207
4. 6. Радикална хирургия при дистален холангиокарцином .....	213
4. 6. 1. Радикална хирургия: индикации за радикална резекция .....	213
4. 6. 2. Радикална хирургия: обем на лимфна дисекция.....	219
4. 6. 3. Радикална хирургия: съдови резекции .....	223
4. 7. Палиативна хирургия .....	227
4. 8. Чернодробна трансплантация.....	234

<b>5. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ</b> .....	239
5. 1. Неоадювантна системна терапия .....	239
5. 2. Адювантна системна терапия.....	244
5. 3. Първа линия системна терапия при нерезектабилна или метастатична болест .....	249
5. 4. Втора и последващи линии системна терапия при нерезектабилна или метастатична болест.....	255
<b>6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ</b> .....	263
6. 1. Неоадювантно лъчехимиолечение .....	263
6. 2. Следоперативно лъчехимиолечение .....	267
6. 3. Палиативно лъчелечение.....	270
6. 4. Лъчелечение при локален рецидив и метастатична болест.....	274
<b>7. ЛОКАЛНИ ЛЕЧЕБНИ ПОДХОДИ</b> .....	277
7. 1. Аблативна терапия.....	277
7. 2. Регионална химиотерапия при интрахепатален холангиокарцином.....	281
<b>8. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ</b> .....	285
8. 1. Контрол на симптоми.....	285
8. 2. Контрол на хранителен статус .....	294

### ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *СОИМ-МОРЕ 2024*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на холангиокарцинома (ХК) от следните медицински специалности: гастроентерология, жлъчно-чернодробна и ко-ремна хирургия, медицинска онкология, лъчелечение, образна диагностика, нуклеарна медицина, патология, медицинска генетика и палиативна медицина. Включва интрахепатален холангиокарцином (иХК), карцином на жлъчен мехур (КЖМ), перихилусен (пХК) и дистален (дХК) холангиокарциноми.

Нуждата от национално ръководство за поведение при ХК е обусловена от клиничната им актуалност за световната и българската онкология. Представяват под 1% от всички ракови заболявания. От друга страна обаче, иХК е втори по честота първичен чернодробен рак след хепатоцелуларния карцином, което представлява около 10-15%. Според Световната здравна организация през последните десетилетия общата смъртност от иХК е нарастнала

### МЕТОДОЛОГИЯ

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

в световен мащаб. Стандартизираната по възраст честота на заболяемост в Европа, САЩ и Австралия е 0.3-3.5/100 000 случая, обаче в региони с висока честота на инфекция от чернодробен метил (напр. Индокитай, Китай и Корея) е до 40 пъти по-висока, достигайки до 85/100 000.<sup>1</sup> За България липсват достоверни епидемиологични данни.

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при ХК, адаптирано за специфичните клинични обстоятелства в България. Документът не включва хепатоцелуларен карцином, ампуларен карцином (папила на Vater) и невроендокринни тумори.

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

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични прегледи/метаанализи, СП-и/МА-и) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.<sup>2</sup>

*Първа стъпка.* Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства. Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати.

Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абrevиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко PICO задължително започва с извършване на СП и/или МА. Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как и доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.<sup>3</sup>

Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус и др.) не могат да се формулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

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



Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства <sup>3</sup>

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

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

лени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка за или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.<sup>5</sup>

*Четвърта стъпка.* Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.<sup>6,7</sup> Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. 1 и 2), или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчителност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”; или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”

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

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

## АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА



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

*Модификация на метода.* Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], СТФРНС [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.<sup>7</sup> Експертният борд на *СОИМ-МОРЕ 2024* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СП-и/МА-и с търсене и използване на вече готови и публикувани референции. GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход”,

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

В работата на Експертния борд на *СОИМ-МОРЕ 2024* са взети в съображение и някои становища от Актуализацията на подхода GRADE за справяне с несъответствията, публикувана през януари 2023 г.<sup>8</sup>

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 34 (2): 127-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>
2. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 383-394. doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026)
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 395-400. doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012)
4. Balslem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (4): 401-406. doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.07.015](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015)

5. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 719-725. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
6. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66 (7): 726-735. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
7. Rehfues EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13: 9. doi: 10.1186/1471-2458-13-9
8. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, et al. GRADE Guidance 36: Updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2023; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.03.003>

**1**

**Клинично представяне и маршрут на пациента**

**1**



**1**

**КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА**

**1. 1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ**

**1. 1. 1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

*Цветан ТРИЧКОВ, Радослав КОСТАДИНОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с интрахепатален холангиокарцином (иХК), сравнени с перихилусен (пХК) и дистален холангиокарцином (дХК), наблюдава ли се по-чест дебют на болестта с неспецифични симптоми (болка, дискомфорт, консумативен синдром, астенодинамия, нощно изпотяване) отколкото с безболков иктер?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. В консенсусно становище от 2020 г. се докладва, че при иХК иктерът е с много ниска честота и се асоциира с авансирала болест.<sup>1</sup> При иХК по-често се наблюдават неспецифични симптоми, като коремна болка, дискомфорт, гадене и консумативен

синдром. От друга страна, при дХК се наблюдава много по-чест дебют на болестта с иктер. В около 20-25% от случаите иХК се открива инцидентно.

В обзор на *Van Beers* от 2008 г. се установява, че дискомфортът, загубата на тегло и абдоминалната болка са неспецифични симптоми, които се наблюдават при напреднал стадий, както и при пациенти с иХК.<sup>2</sup> Освен това,

екстрахепаталният ХК се манифестира предимно със симптоми на билиарна обструкция – безболков иктер, ахолични фекалии, тъмна урина и пруритус. В обзор от *MD Anderson* (2017 г.) се докладва, че пациентите с иХК обикновено са симптоматични в напреднал стадий, проявявайки неспецифични симптоми като коремна болка, дискомфорт, нощно изпотяване и кахексия, докато безболков иктер се наблюдава при 90% от пациентите с пХК. Едва 25% от симптоматичните пациентите са резектабилни срещу 58% от безсимптомните.<sup>3</sup> В друг обзор от 2014 г. се докладва, че иХК е обичайно неспецифичен и симптомите могат да включват коремна болка, дискомфорт и загуба на тегло. В серия на *Johns Hopkins University*, обхващаща 31-годишен период, пациентите с иХК най-често дебютират с коремна болка, а много по-рядко с консумативен синдром или безболков иктер, сравнено с пациенти с екстрахепатален ХК; това твърдение се потвърждава и от други серии. Според различни статии инцидентно диагностициране на иХК се среща при 12% до 30% от пациентите.<sup>4</sup> В пореден обзор от 2018 г. се посочва, че клиничната манифестация при иХК е сходна на останалите чернодробни тумори, но различна от тази при пХК: открива се инцидентно в ранен стадий при 20-25% от случаите, а симптомите включват дискомфорт, кахексия, коремна болка, нощно изпотяване, иктер, дори и със системна манифестация. От друга страна, типичният безболков иктер е най-честият симптом при пХК.<sup>5</sup> В обзор от 2019 г. се докладва, че манифестация с безболков иктер е най-чест симптом при екстрахепатален ХК, докато при иХК дебют с жълтеница се наблюдава в едва в 10-

15% от случаите. Интрахепаталния ХК се открива инцидентно при 20-25% от пациентите, а най-честите симптоми включват коремна болка, дискомфорт, нощна хиперхидроза, астенодинамия, гадене и загуба на тегло.<sup>6</sup>

В наративен анализ от 2023 г. се твърди, че при 10-15% от случаите с иХК е наличен безболков иктер. Билиарната обструкция в този случай се причинява от компресия на чернодробния хилус от тумор или лимфни възли. Чести начални симптоми при иХК са болка, астенодинамия, загуба на тегло.<sup>7</sup> В публикация от 2013 г. се докладва, че пациенти с иХК често дебютират с неспецифични симптоми като кахексия, коремна болка и нощно изпотяване. От друга страна, при пХК се наблюдава по-ранна билиарна обструкция, която при 90% се проявява с безболков иктер, при 10% – с холангит, а 56% имат системна симптоматика.<sup>8</sup> В обзор от 2024 г. се твърди, че иХК се манифестира рядко с безболков иктер, като този симптом се асоциира по-често с пХК и дХК. Чести симптомите при иХК са дискомфорт, болка, гадене и загуба на тегло. В ранен стадий иХК често е безсимптомен и се открива инцидентно при профилактични прегледи и образни изследвания.<sup>9</sup> В обзор от 2016 г. се съобщава, че клиничната презентация зависи от туморната локализация: пХК и дХК се манифестират обикновено със симптоми на билиарна обструкция (безболков иктер, пруритус, ахолични фекалии и тъмна урина). От друга страна, иХК често е безсимптомен и при дебюта на болестта включва болка, астенодинамия и загуба на тегло, а много рядко пациентите дебютират с иктер и холангит.<sup>10</sup>



## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### РІСО 1

При пациенти с неспецифични симптоми, като загуба на тегло, коремни дискомфорт, гадене и нощно изпотяване, клиницистите трябва да обсъждат чернодробни тумори, включително интрахепатален холангиокарцином (въпреки отсъствие на иктер) и да насочват към специалист гастроентеролог [ниско качество на доказателства].



- *Интрахепаталният холангиокарцином протича безсимптомно или се характеризира с неспецифични оплаквания и при над 75% се установява инцидентно.*
- *При интрахепатален холангиокарцином безболковият иктер е нетипичен симптом, израз на авансирала болест или на компресия на чернодробния хилус от централно разположени лезии.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
2. Van Beers BE. Diagnosis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (2): 87-93. doi:10.1080/13651820801992716
3. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11 (1): 13-26. doi:10.5009/GNL15568
4. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23 (2): 231-246. doi:10.1016/j.SOC.2013.10.004
5. Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: review and update. *Hepatoma Res* 2018; 4 (0): null-null. doi:10.20517/2394-5079.2018.46
6. Forner A, Vidili G, Rengo M, et al. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39 (Suppl 1): 98-107. doi:10.1111/LIV.14086
7. Melandro F, Nasto RA, Ginesini M, et al. A narrative review of intrahepatic cholangiocarcinoma: A surgical curative option. *Chinese Clin Oncol* 2023; 12 (2): 13. doi:10.21037/CCO-22-85
8. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (1): 13-21.e1; quiz e3-4. doi:10.1016/j.CGH.2012.09.009
9. Tsung C, Quinn PL, Ejaz A. Management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A narrative review. *Cancers* 2024; 16 (4): 739. doi:10.3390/CANCERS16040739
10. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2016; 122( 9): 1349-1369. doi:10.1002/CNCR.29692

## 1. 1. 2. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ПЕРИХИЛУСЕН И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР

*Цветан ТРИЧКОВ, Радослав КОСТАДИНОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК), сравнени с интрахепатален холангиокарцином (иХК), наблюдава ли се по-чест дебют на болестта с безболков иктер, отколкото с неспецифични симптоми?

**PICO 2.** При пациенти с дистален холангиокарцином (дХК), сравнен с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК), наблюдава ли се по-голяма честота на безболков иктер?

**PICO 3.** При пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ) наличие на иктер корелира ли с по-ниска честота на резектабилност и с по-лоши краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### **PICO 1.**

В консенсусно становище от 2020 г. се докладва, че при иХК иктерът е с много ниска честота и се асоциира с авансирала болест. При иХК по-често се наблюдават неспецифични симптоми като коремна болка, дискомфорт, гадене и консумативен синдром. От друга страна, при пХК и дистален холангиокарцином (дХК) се наблюдава много по-чест дебют на заболяването с безболков иктер.<sup>1</sup> Обзор на *Van Beers* от 2008 г. установя-

ва, че дискомфорт, загуба на тегло и абдоминална болка са неспецифични симптоми, които се наблюдават при авансирал стадий, както и при пациенти с иХК. Освен това, екстрахепаталният ХК се манифестира обичайно със симптоми на билиарна обструкция – безболков иктер, ахолични фекалии, тъмна урина и сърбежи.<sup>2</sup> В обзор от MD Anderson (2017 г.) се докладва, че пациенти с иХК обикновено са симптоматични в авансирал стадий, проявявайки неспецифични симптоми като коремна болка, дис-

комфорт, нощно изпотяване и кахексия, докато безболков иктер се наблюдава при 90% от пациентите с пХК.<sup>3</sup> В друг обзор от 2014 г. се докладва, че иХК е обичайно неспецифичен, като симптомите могат да включват коремна болка, дискомфорт и загуба на тегло. В серия на Johns Hopkins University, обхващаща 31-годишен период, се докладва, че пациенти с иХК най-често дебютират с коремна болка, а много по-рядко с консумативен синдром или безболков иктер, сравнено с екстрахепатален ХК. Това твърдение се потвърждава и от други серии.<sup>4</sup> В пореден обзор от 2018 г. се посочва, че клиничната манифестация при иХК е сходна на останалите чернодробни тумори, но различна от тази при пХК. Симптомите при иХК включват дискомфорт, кахексия, коремна болка, нощно изпотяване, иктер и могат да се асоциират и със системна манифестация. От друга страна, типичният безболков иктер е най-чест симптом при пХК.<sup>5</sup> В обзор от 2019 г. се твърди, че манифестация с безболков иктер е най-чест симптом при екстрахепатален ХК, докато при иХК дебют с жълтеница се наблюдава едва в 10-15% от случаите. Най-честите симптоми при иХК включват коремна болка, дискомфорт, нощна хиперхидроза, астеноадинамия, гадене и загуба на тегло.<sup>6</sup> В публикация от 2013 г. се докладва, че пациенти с иХК често дебютират с неспецифични симптоми, като кахексия, коремна болка и нощно изпотяване. От друга страна, при пХК се наблюдава по-ранна билиарна обструкция: при 90% се проявява с безболков иктер, при 10% – с

холангит, а 56% имат системна симптоматика.<sup>7</sup> В обзор от 2024 г. се заключава, че иХК се манифестира рядко с безболков иктер; този симптом се асоциира и наблюдава по-често при пХК и дХК. Чести симптоми при иХК са дискомфорт, болка, гадене и загуба на тегло.<sup>8</sup> В обзор от 2016 г. се съобщава, че клиничната презентация зависи от туморната локализация: пХК и дХК се манифестират обикновено със симптоми на билиарна обструкция (безболков иктер, пруритус, ахолични фекалии и тъмна урина), а иХК често е безсимптомен и при дебюта на болестта включва болка, астеноадинамия и загуба на тегло; много рядко пациентите дебютират с иктер и холангит.<sup>9</sup>

В италианско мултицентрично проучване (2014), включващо 440 пациенти след резекция за пХК, се посочва, че безболковият иктер е най-чест симптом, установяващ се при 304 от случаите (69.1%).<sup>10</sup> В метаанализ от 2020 г. се съобщава, че обструкцията при пХК довежда до безболков иктер, който винаги се проявява като първи симптом.<sup>11</sup> В ретроспективна серия от 2015 г. са включени 29 пациенти (19%) с иХК и 124 пациенти с пХК (81%); най-чести симптоми се явяват абдоминален дискомфорт (n = 92; 60.1%) и иктер (n = 90; 58.8%).<sup>12</sup>

**PICO 2.**

В метаанализ от 2022 г. са включени 11 ретроспективни серии (4698 случая с дХК и 100 629 с ПДАК). Четири от проучванията анализират пациенти

с предоперативен безболков иктер, като не се регистрира сигнификантна разлика – 87.2% срещу 73.8% (OR 2.39; 95%CI 0.74-7.74,  $p = 0.15$ ). Установява се значима хетерогенност ( $X^2 = 9.92$ ,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 70\%$ ). В серията на *Guilbaud* се установява много голяма хетерогенност, а след нейното премахване се регистрира ниска хетерогенност със статистически значима разлика между ДХК и ПДАК – 94.2% срещу 74.2% (OR 4.42; 95%CI 1.96-9.95,  $p = 0.0003$ ) ( $X^2 = 2.37$ ,  $p = 0.31$ ,  $I^2 = 16\%$ ).<sup>13</sup>

### **РИСО 3.**

В метаанализ от 2018 г. са включени 8 кохортни серии с 2089 пациенти с КЖМ – 701 от тях с иктер (33.6%). При всички проучвания е включен анализ на резектабилност. Пациентите с иктер се асоциират с по-напреднал стадий на болестта (OR 5.87; 95%CI 2.41-14.33,  $p < 0.001$ ). Допълнително при тях се наблюдава сигнификантно по-ниска резектабилност в сравнение с контролната група (OR 0.27; 95%CI 0.17-0.43,  $p < 0.001$ ). Отчита се значима хетерогенност ( $I^2 = 73\%$ ,  $p < 0.001$ ). В пет серии са налични данни за постоперативни усложнения при пациенти със и без предоперативен иктер. В иктеричната група се наблюдава по-голяма морбидност (OR 3.54; 95%CI 2.47-5.06,  $p < 0.001$ ), билирагия (OR 2.15; 95%CI 1.24-3.71,  $p = 0.006$ ) и постоперативна чернодробна недостатъчност (OR 6.67; 95%CI 2.61-17.02,  $p < 0.001$ ) отколкото в контролната група. Не се установява хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). В иктеричната попула-

ция се наблюдава по-лоша преживяемост спрямо контролната група (HR 2.21; 95%CI 1.64-2.97,  $p < 0.001$ ) със значима хетерогенност ( $I^2 = 72\%$ ,  $p = 0.001$ ). При изследване на субективността на статиите чрез тест на *Egger* не се установи сигнификантност ( $p = 0.276$ ). При допълнителен анализ и изключване на две серии с ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.65$ ) се установи повишаване на HR до 2.80 (95%CI 2.40-3.28,  $p < 0.001$ ). Иктеричните пациентите с КЖМ се нуждаят от прецизна предоперативна оценка и селекция в специализирани центрове с голям обем на дейност. Ако е възможна, хирургичната процедура не трябва да се отлага във времето, особено при пациенти с добър ECOG пърформанс статус (PS), при които R0-резекция изглежда постижима.<sup>14</sup>

В друг метаанализ от 2021 г. са включени 8 ретроспективни проучвания с 2166 пациенти (710 в група с иктер и 1456 без иктер). При 6 серии е разгледана резектабилността. Установява се по-ниска честота на резектабилност в иктеричната група при значима хетерогенност – 26.5% срещу 60.1% (OR 0.24; 95%CI 0.15-0.40,  $p < 0.00001$ ) ( $\chi^2 = 23.03$ ,  $p = 0.0003$ ,  $I^2 = 78\%$ ). В две от сериите е разгледан R-статусът: установява се по-ниска честота на R0-резекции в иктеричната група при липса на хетерогенност – 53.8% срещу 92.6% (OR 0.10; 95%CI 0.04-0.21,  $p < 0.00001$ ) ( $\chi^2 = 0.14$ ,  $p = 0.71$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Морбидността е разгледана в пет от сериите, като се установява, че тя е сигнификантно по-висока в иктеричната група – 56.45% срещу 24.90% (OR 4.10;

95%CI 2.84-5.91,  $p < 0.00001$ ), при ниска хетерогенност ( $\chi^2 = 4.19$ ,  $p = 0.38$ ,  $I^2 = 5\%$ ). Смъртността също е разгледана в пет серии като и тук се установява сигнификантно по-висок процент в иктеричната група – 9.64% срещу 3.18% (OR 3.67; 95%CI 1.91-7.20,  $p < 0.0001$ ), при липса на хетерогенност ( $\chi^2 = 3.40$ ,  $p = 0.49$ ,  $I^2 = 0\%$ ). В седем от сериите са налични данни за дългосрочни резултати. В иктеричната популация преживяемостта е по-лоша от тази

в контролната група (HR 2.44; 95%CI 1.74-3.43,  $p < 0.00001$ ), при значима хетерогенност ( $\chi^2 = 21.23$ ,  $p = 0.002$ ,  $I^2 = 72\%$ ). Оптималната терапевтична стратегия при пациенти с иктер и КЖМ трябва да бъде определена мултидисциплинарно, тъй като самостоятелната хирургия не е достатъчна за постигане на по-добра преживяемост. Кандидатите за радикална хирургия трябва да бъдат стриктно селектирани в специализирани центрове.<sup>15</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СЛАБА****РICO 1**

При пациенти с безболков иктер клиницистите биха могли да обсъждат перихилусен или дистален холангиокарцином и трябва да насочват към центрове по гастроентерология с възможност за ендоскопска диагностика и лечение [много ниско качество на доказателства].

**РICO 2**

При пациенти с безболков иктер клиницистите биха могли да предполагат с по-голяма вероятност дистален холангиокарцином пред панкреасен дуктален аденокарцином [умерено качество на доказателства].

**РICO 3**

При пациенти с карцином на жлъчен мехур с иктер, въпреки по-ниска честота на резектабилност и по-лоши краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати, клиницистите биха могли да обсъждат хирургия само в специализирани центрове [умерено качество на доказателства].



- **Безболков иктер е симптом, при който трябва да се извърши своевременна диагностика и уточняване чрез образни изследвания и интервенционални процедури.**
- **При безболков иктер поради малигнена билиарна обструкция в диференциално диагностичен план винаги трябва да се подозира екстрахепатален холангиокарцином.**
- **При индицирани пациенти с карцином на жлъчен мехур и иктер лечението трябва да бъде осъществено във високоспециализирани центрове след мултидисциплинарно обсъждане и при стриктна оценка и подготовка на кандидатите за радикална резекция.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
2. Van Beers BE. Diagnosis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (2): 87-93. doi:10.1080/13651820801992716
3. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11 (1): 13-26. doi:10.5009/GNL15568
4. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23 (2): 231-246. doi:10.1016/J.SOC.2013.10.004
5. Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: review and update. *Hepatoma Res* 2018; 4 (0): null-null. doi:10.20517/2394-5079.2018.46
6. Forner A, Vidili G, Rengo M, et al. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39 (Suppl. 1): 98-107. doi:10.1111/LIV.14086
7. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 13-21.e1; quiz e3-4. doi:10.1016/J.CGH.2012.09.009
8. Tsung C, Quinn PL, Ejaz A. Management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A narrative review. *Cancers* 2024; 16 (4): 739. doi:10.3390/CANCERS16040739
9. Esnaola NE, Meyer JE, Karachristos A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2016; 122 (9): 1349-1369. doi:10.1002/CNCR.29692
10. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: Results of an Italian Multicenter Analysis of 440 patients. *Arch Surg* 2012; 147 (1): 26-34. doi:10.1001/ARCHSURG.2011.771
11. Teng F, Tang YY, Dai JL, et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: An updated meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 174. doi:10.1186/S12957-020-01904-W

12. Titapun A, Pugkhem A, Luvira V, et al. Outcome of curative resection for perihilar cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7 (12): 503. doi:10.4251/WJGO.V7.I12.503
13. Lv TR, Wang JM, Ma WJ, et al. The consistencies and inconsistencies between distal cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 1042493. doi:10.3389/FONC.2022.1042493/BIBTEX
14. Dasari BVM, Ionescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2018; 118 (3): 477-485. doi:10.1002/JSO.25186
15. Lv TR, Hu HJ, Regmi P, et al. The effect of preoperative jaundice in the surgical management of gallbladder carcinoma: An updated meta-analysis. *ANZ J Surg* 2021; 91 (7-8): E455-E464. doi:10.1111/ANS.17000

## 1. 2. РЕДУКЦИЯ НА РИСК И ПРЕВЕНЦИЯ

### 1. 2. 1. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Александър КАЦАРОВ

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

**PICO 1.** При индивиди с вродена дилатация на жлъчно дърво съществува ли повишен риск за развитие на интрахепатален холангиокарцином (иХК)?

**PICO 2.** При пациенти с чернодробна цироза съществува ли повишен риск за развитие на иХК?

**PICO 3.** При индивиди с конкременти в жлъчно дърво съществува ли повишен риск от развитие на иХК?

**PICO 4.** При пациенти с хронично възпалително чревно заболяване (хроничен улцерозен колит или болест на *Crohn*) съществува ли повишен риск за развитие на иХК?

**PICO 5.** При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (СЧБСМД), съществува ли повишен риск за развитие на иХК?

**PICO 6.** При пациенти със захарен диабет (ЗД) съществува ли повишен риск за развитие на иХК?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

В метаанализ на *Clements O, et al.*, включващ 7 проучвания тип случай-контрола с общо 8751 пациенти и 642 113 контроли, се разглежда връзка между наличие на кистични дилатации на жлъчното дърво и развитие на иХК.<sup>1</sup> Изчисленият OR е 26.71 (95%CI 15.80-45.16). Заключението на авто-

рите е, че този рисков фактор най-значимо корелира с развитие на иХК. В метаанализа се съобщава за значителна хетерогенност между проучванията. Качеството на всяко едно от включените проучвания е оценено по NOS (Newcastle-Ottawa quality assessment scale); 21 от общо 25 проучвания за всички рискови фактори в метаанализа са оценени с високо ниво на качест-



во, останалите 4 – със средно качество и нито едно не е получило оценка за ниско ниво на качество.

Вродената дилатация на интрахепатални жлъчни пътища без фиброза на черния дроб – болест на *Caroli* (БК) или в комбинация с фиброза – синдром на *Caroli* (СК) са разгледани като рискови фактори за развитие на иХК в систематичен преглед на *Fahrer R, et al.* от 2020 г., включващ 12 ретроспективни проучвания от януари 1993 г. до януари 2019 г.<sup>2</sup> В анализа са включени общо 561 пациенти със СК или БК, които са претърпели хирургична чернодробна интервенция. Общата честота на иХК според анализираниите проучвания е 6.6% (37 случая), като варира от 2.7% до 37.5% според проучваната популация. В проучване тип случай-контрола на *Petrick JL, et al.* от 2017 г., базирано на популация в САЩ и използващо SEER-Medicare базата данни, са изследвани рискови фактори за възникване на ХК от 2000 г. до 2011 г.<sup>3</sup> Наличие на БК е асоциирано в най-голяма степен с повишен риск от възникване на иХК в сравнение с други заболявания – 38 пъти по-висок риск (OR 38.13; 95%CI 14.20-102.38,  $p < 0.0001$ ).

#### **PICO 2.**

В метаанализ на *Clements O, et al.*, включващ 14 проучвания тип случай-контрола с общо 15 455 пациенти и 783 940 контроли, се разглежда връзката между наличие на чернодробна цироза и възникване на иХК.<sup>1</sup> Чернодробната цироза е диагностицирана чрез клинични, лабораторни, хистологични

или радиографски данни в 7 проучвания и на базата на интернационална кодировка на заболяванията (ICD9) в другите 7 публикации. Изчисленият OR е 15.32 (95%CI 2.58-5.65), което потвърждава заболяването като рисков фактор за развитие на иХК. В метаанализа се съобщава за значителна хетерогенност между проучванията. Качеството на всяко едно от включените проучвания е оценено по NOS (Newcastle-Ottawa quality assessment scale); 21 от общо 25 проучвания за всички рискови фактори са оценени с високо ниво на качество, останалите 4 – със средно качество и нито едно не е получило оценка за ниско ниво на качество.

Друг метаанализ на *Palmer et Patel*, включващ 7 проучвания тип случай-контрола, представя данни за чернодробна цироза при общо 399 608 пациенти с диагностициран или неустановен иХК.<sup>4</sup> Диагноза за чернодробна цироза е поставена чрез клинични, образни, хистологични данни или ICD9. Три от проучванията изследват неспецифична цироза и изключват етиологични фактори като етилизъм и хронична вирусна инфекция. В метаанализа се установява умерена хетерогенност ( $I^2 = 62.4\%$ ), а OR за развитие на иХК е 22.92 (95%CI 18.24-28.79).

#### **PICO 3.**

Метаанализ на *Hao Cai et al.*, включващ 7 проучвания тип случай-контрола (3 национални, 3 в различни градове на Китай и едно в Турция) с общо 123 771 пациенти с иХК и 119 008 контроли, разглежда връзка между наличие

на конкременти в жлъчни канали и риск за развитие на иХК.<sup>5</sup> Подгрупов анализ на 4 от 7 проучвания, разглеждащи холедохолитиаза като индивидуален рисков фактор за развитие на иХК, докладва OR 11.79 (95%CI 4.17-33.35) при умерена хетерогенност между проучванията ( $I^2 = 62.8\%$ ,  $p = 0.077$ ). Подгрупов анализ, разглеждащ хепатиколитиаза като индивидуален рисков фактор за развитие на иХК, докладва OR 22.40 (95%CI 8.28-60.58) при ниска хетерогенност ( $I^2 = 32.4\%$ ,  $p = 0.224$ ). Обобщено за 6 от 7 проучвания (едно е изключено поради липса на иХК при пациенти с холедохолитиаза) докладват OR 17.64 (95%CI 11.14-27.95) при ниска хетерогенност ( $I^2 = 49.8\%$ ,  $p = 0.077$ ).

#### **PICO 4.**

Метаанализ на *Jia-Ping Huai, et al.*, включващ 5 проучвания (4 проучвания тип случай-контрола и едно кохортно проучване), проведени между 2005 г. и 2013 г. с общо 7838 случая, разглежда връзка между наличие на хронично възпалително чревно заболяване и развитието на иХК.<sup>6</sup> Резултатите показват, че релативният риск за развитие на иХК при тази популация е RR 2.61 (95%CI 1.72-3.95). Изчислена е висока хетерогенност ( $I^2 = 72.5\%$ ), но при извършване на подгрупов анализ (включващ само проучвания от страни извън Азия) хетерогенността намалява ( $I^2 = 14.1\%$ ), като RR остава висок – 3.08 (95%CI 2.24-4.23). От този метаанализ са изключени проучвания, фокусирани върху пациенти с хронично възпалително чревно заболяване и първичен склерозиращ холангит, тъй като влиянието на последния, като

рисков фактор за развитие на иХК, в комбинация с хронично възпалително чревно заболяване не може да се определи.

#### **PICO 5.**

Връзката между СЧБСМД (предходен термин *неалкохолна стеатозна чернодробна болест*) и развитие на иХК се изследва в метаанализ на *Wongjarupong N, et al.*, включващ 7 проучвания тип случай-контрола, проведени от 1992 г. до 2014 г. с общо 9102 пациенти с ХК (5067 с иХК, 4035 с екстрахепатален ХК и 129 111 контроли).<sup>7</sup> В подгрупов анализ на 6 от 7 проучвания се разглежда риска за развитие на иХК, като 4 от проучванията установяват значима корелация между СЧБСМД и развитие на иХК с OR 1.98 (95%CI 1.26-2.69) и ниска хетерогенност ( $I^2 = 47\%$ ,  $p = 0.11$ ).

#### **PICO 6.**

Метаанализ на *Jing W, et al.* разглежда връзка между ЗД и развитие на ХК, включвайки 10 проучвания тип случай-контрола, проведени от 2004 г. до 2010, с общо 1032 случая с екстрахепатален и 3115 с иХК плюс 5 кохортни проучвания съотв. с 56881 и 836283 пациенти.<sup>8</sup> Средното проследяване е 6.7 години. Резултатите от 10 кохортни проучвания докладват 1032 случая на екстрахепатален ХК и 3115 случая на иХК. При кохортните проучвания от общия брой се докладват 878 пациенти с иХК. От всичките 15 проучвания, включени във метаанализа, подгрупов анализ селектира 8 проучвания тип случай-контрола и едно кохортно проучване, които

представят данни за връзка между диабет и развитие на иХК. Общият показател RR за развитие на иХК се оценява на 1.97 (95%CI 1.57-2.46), при изразена хетерогенност между проучванията ( $I^2 = 54.3\%$ ,  $p = 0.025\%$ ). Про-

учването на *Tao et al.* не показва съществена корелация между наличие на диабет и развитие на иХК и изключването му намалява хетерогенността, увеличавайки общия RR на 2.00 (95%CI 1.65-2.44,  $p = 0.093$ ).

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

#### РІСО 2

При пациенти с чернодробна цироза клиницистите трябва да обсъждат проследяване с образни изследвания (ултразвуково изследване, компютър-томография или магнитнорезонансна холангиопанкреатография) поради завишен риск от развитие на интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 3

При пациенти с хепато- и холедохолитиаза без епизоди за холангит клиницистите трябва да провеждат проследяване поради завишен риск от развитие на интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 4

При пациенти с хронично възпалително чревно заболяване клиницистите трябва да извършват проследяване поради риск от екстраинтестинални злокачествени заболявания, включително и интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 5

При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, клиницистите трябва да обсъждат риск за първични злокачествени болести на черен дроб, включително интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 1**

При пациенти с вродена дилатация на жлъчно дърво клиницистите биха могли да обсъждат проследяване с образни изследвания (ултразвуково изследване, компютър-томография или магнитнорезонансна холангиопанкреатография) поради завишен риск от развитие на интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

**РІСО 6**

При пациенти със захарен диабет клиницистите биха могли да обсъждат проследяване поради риск от интрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].



- *Първична профилактиката при интрахепатален холангиокарцином включва познаване на етиологичните фактори, свързани с повишен риск, а провеждане на абдоминална ехография е базов метод за профилактика поради широка достъпност, неинвазивност и финансова рентабилност.*
- *При пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания (особено съчетани с първичен склерозиращ холангит) е уместно проследяване на 6-12 месеца чрез ултразвуково изследване и туморен маркер СА 19-9.*
- *При суспекция за холангиокарцином след проведено ултразвуково изследване е уместно да се извърши магнитнорезонансна холангиопанкреатография поради по-висока чувствителност и специфичност на метода за поставяне на диагноза.*
- *При пациенти с вродена дилатация на жлъчно дърво клиницистите трябва да обсъждат хирургия с цел редукция на риск.*

### ИЗТОЧНИЦИ

1. Clements O, Eliahoo J, Un Kim, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 72 (1): 95-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>
2. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (31): 4718-4728. doi: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4718>
3. Petrick JL, Yang B, Altekruse SF, Van Dyke AL, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS ONE* 2017; 12 (10): e0186643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186643>
4. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57 (1): 69-76. doi: [10.1016/j.jhep.2012.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.022)
5. Cai H, Kong WT, Chen CB, et al. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2015; 15: 831. doi: [10.1186/s12885-015-1870-0](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1870-0)
6. Huai JP, Ding J, Ye XH, et al. Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: Evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (8): 3477-3482. doi: [10.7314/apjcp.2014.15.8.3477](https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.8.3477)
7. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 149. doi: [10.1186/s12876-017-0696-4](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0696-4)
8. Jing W, Jin J, Xhou X, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Eur J Cancer Prevention* 2012; 21 (1): 24-31. doi: [10.1097/CEJ.0b013e3283481d89](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3283481d89)

## 1. 2. 2. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПЕРИХИЛУСЕН И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР

*Петко КАРАГЪОЗОВ*

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

**PICO 1.** При индивиди със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (СЧБСМД), съществува ли повишен риск от холангиокарцином (ХК)?

**PICO 2.** При пациенти с първичен склерозиращ холангит (ПСХ) съществува ли повишен риск от развитие на ХК?

**PICO 3.** При пациенти със захарен диабет тип 2 съществува ли повишен риск от развитие на карцином на жлъчен мехур (КЖМ)?

**PICO 4.** При индивиди с полипи в жлъчен мехур съществува ли повишен риск от развитие на КЖМ?

**PICO 5.** При индивиди с хронично носителство на *Salmonella Typhi* съществува ли повишен риск от развитие на КЖМ?

**PICO 6.** При индивиди с повишен индекс на телесна маса (ВМТ) съществува ли повишен риск от развитие на КЖМ?

**PICO 7.** При индивиди в обща популация тютюнопушене корелира ли с риск от развитие на КЖМ?

### ОБООБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### **PICO 1.**

Систематичен преглед с метаанализ от 2017 г. обобщава резултати от 7 проучвания тип случай-контрола и включва 9102 пациенти с ХК – 5067 с интрахепатален холангиокарцином (иХК), 4035 с екстрахепатален ХК и 129 111 контроли.<sup>1</sup> Резултатите показват, че СЧБСМД (предходен термин *неалкохолна чернодробна стеатозна болест*) е асоциирана с повишен риск

за развитие на ХК – OR 1.95 (95%CI 1.36-2.79,  $I^2 = 76\%$ ). Рискът е по-висок за развитие както на интра- така и на екстрахепатален ХК, съотв. OR 2.22 (95%CI 1.52-3.24,  $I^2 = 67\%$ ) и OR 1.55 (95%CI 1.03-2.33,  $I^2 = 69\%$ ).

#### **PICO 2.**

Систематичен преглед с метаанализ от 2020 г. доказва, че ПСХ е свързан с повишен риск от хепатобилиарни карциноми, колоректален карцином

и обща смъртност.<sup>2</sup> Включени са кохортни проучвания относно ПСХ, риск от карцином, сърдечносъдови заболявания и смъртност. Относителен риск RR, сравняващ индивиди с ПСХ и такива без ПСХ, е 584.37 (95%CI 269.42-1267.51,  $I^2 = 89\%$ ,  $n = 4$ ) за ХК, 155.54 (95%CI 125.34-193.02,  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 3$ ) за хепатобилиарен карцином, 30.22 (95%CI 11.99-76.17,  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 2$ ) за чернодробен карцином, 16.92 (95%CI 8.73-32.78,  $I^2 = 88\%$ ,  $n = 4$ ) за гастроинтестинален карцином, 7.56 (95%CI 2.42-23.62,  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 3$ ) за панкреасен карцином, 6.10 (95%CI 4.19-8.87,  $I^2 = 14\%$ ,  $n = 7$ ) за колоректален карцином (КРК), 4.13 (95%CI 2.99-5.71,  $I^2 = 80\%$ ,  $n = 5$ ) за всички карциноми, 3.55 (95%CI 2.94-4.28,  $I^2 = 46\%$ ,  $n = 5$ ) за обща смъртност и 1.57 (95%CI 0.25-9.69,  $I^2 = 79\%$ ,  $n = 2$ ) за сърдечносъдови заболявания. Силно позитивна корелация се наблюдава между ПСХ и риск от ХК, хепатобилиарен карцином, хепатоцелуларен карцином, панкреасен дуктален аденокарцином, гастроинтестинален и КРК, обща смъртност, но не и за сърдечносъдови заболявания.

### РІСО 3.

В метаанализ от 2016 г. *Gu et al.* обобщават 20 проучвания – 8 тип случай-контрола и 12 кохортни.<sup>3</sup> Установява се, че в сравнение с индивиди без захарен диабет, пациенти с диабет тип 2 демонстрират повишен риск от развитие на КЖМ (SRR 1.56; 95%CI 1.36-1.79). Проучванията са с умерена хетерогенност ( $p = 0.010$  и  $I^2 = 43.5\%$ ). Повишеният риск е независим от пушене, индекс на телесна маса (BMI) и жлъчнокаменна болест. Рискът е еднакво висок при

мъже и жени. Алкохолът е сериозен кофактор, който сигнификантно повлиява връзката между захарен диабет тип 2 и риск от КЖМ.

### РІСО 4.

В метаанализ на *Foley KG, et al.* от 2022 г. са включени 82 проучвания с 67.837 пациенти.<sup>4</sup> Докладвани са 67774 полипа и 889 карцинома. Кумулативният среден риск от развитие на КЖМ от полип с размер 10 mm или по-малък е 0.60% (99%CI 0.30-1.16%). Хетерогенността между проучванията е значителна ( $I^2 = 99.95\%$ , 95%CI 99.86-99.98). Детектирани са 4.6 карцинома на 10 000 пациенти с полипи под 10 mm. Малигният риск при полипи на жлъчен мехур е нисък, особено за полипи с размер под 10 mm. Данните са хетерогенни и с ниско качество. Липсата на данни за по-големи полипи и голямата хетерогенност определят риска като неясен и е възможно да е по-висок от преценения.

### РІСО 5.

В систематичен преглед с метаанализ върху 17 публикации е проучен рискът от развитие на КЖМ при хронично носителство на *S. Typhi*.<sup>5</sup> Резултатите показват, че общият показател OR за хронично носителство на *S. Typhi* е 4.28 (95% CI: 1.84-9.96). Повечето проучвания са от Индия и Китай. При субгрупов анализ значима корелация е установена в Югоизточна Индия (OR 4.13; 95%CI 2.87-5.94,  $p < 0.01$ ). Хронично носителство на *S. Typhi* е асоциирано с повишен риск от карцином на жлъчни пътища и е базирано или на детекция на антитела срещу *S. Typhi* (OR 3.52; 95%CI 2.48-5.00,  $p <$

0.01), или на културелно изследване (OR 4.14; 95%CI 2.41-7.12,  $p < 0.01$ ). Корелацията е силна при контроли без жлъчнокаменна болест (OR 5.86; 95%CI 3.84-8.95,  $p < 0.01$ ) в сравнение с контроли с нея (OR 2.71; 95%CI 1.92-3.83,  $p < 0.01$ ). Заключениеето на авторите е, че хронично носителство на *S. Typhi* е важен рисков фактор сред пациенти с КЖМ.

#### **РИСО 6.**

Наднорменото тегло е рисков фактор за формиране на жлъчни конкременти, които повишават риска от КЖМ. Метаанализ от 2016 г. включва 15 статии и 5902 случая.<sup>6</sup> Сравнено с нормално тегло, средният риск и кореспондиращият с него показател 95%CI на КЖМ за наднормено тегло и затлъстяване е съотв. 1.10 (95%CI 0.98-1.23) и 1.58 (95%CI 1.43-1.75). Рискът за мъже е с показател RR 0.98 (95%CI 0.90-1.08) и 1.43 (95%CI 1.19 -1.71), а за жени е 1.29 (95%CI 1.08-1.55) и 1.68(95%CI 1.41-2.00). Установена е нелинейна дозозависима корелация между BMI и риск от КЖМ ( $p = 0.001$ ) и рискът се покачва с 4% за всеки 1 kg/m<sup>2</sup>, като асоциацията е много по-силна за жени – съотв. за мъже и жени RR 1.13 (95%CI 1.01-1.25) и 0.98 (95%CI 0.90-1.07). Не се установява висока хетерогенност между проучванията – за наднормено тегло  $I^2 = 31.6\%$  и за затлъстяване  $I^2 = 1.9\%$ .

Друг метаанализ от 2016 г. включва 14 кохортни проучвания, 9 от които са с високо качество според Newcastle-Ottawa Scale (NOS).<sup>7</sup> В сравнение с нормално телесно тегло, релативният риск от КЖМ е 1.45 (95%CI 1.3-1.61) при BMI над 25 kg/m<sup>2</sup>, 1.10 (95%CI 1.02-1.18) при BMI между 25 и 29.9 kg/m<sup>2</sup>

и 1.69 (95%CI 1.54-1.86) при BMI над 30 kg/m<sup>2</sup>. Рискът е по-висок при жени – RR 1.78 (95%CI 1.59-1.99), а при мъже е RR 1.50 (95%CI 1.25-1.79). Авторите заключават, че повишаването на BMI е силно асоциирано с риск от КЖМ, но това е валидно само за жени. Не се отчита хетерогенност.

Метаанализ от 2007 г. включва 8 кохортни и 3 тип случай-контрола проучвания с общо 3288 случая.<sup>8</sup> Релативният риск за развитие на КЖМ при индивиди с наднормено тегло и затлъстяване е съотв. 1.15 (95%CI 1.01-1.30) и 1.66 (95%CI 1.47-1.88). Корелацията е по-силна за жени – RR 1.88 (95%CI 1.66-2.13), а за мъже е RR 1.35 (95%CI 1.09-1.68). Липсва статистически значима хетерогенност между резултатите в отделните проучвания.

#### **РИСО 7.**

Известно е, че тютюнопушенето причинява множество непулмонални карциноми. В метаанализ от 2013 г. са включени 11 проучвания с 1178 случая на КЖМ – 10 тип случай-контрола и едно проспективно проучване.<sup>9</sup> Резултатите показват, че пушачи имат повишен риск от развитие на КЖМ в сравнение с непушачи (SRR 1.45; 95%CI 1.11-1.89). Отчетена е умерена хетерогенност между проучванията –  $Q = 18.15$ ,  $p = 0.052$ ,  $I^2 = 44.9\%$ . Повишеният риск е независим от съпътстваща употреба на алкохол и анамнеза за жлъчна калкулоза. Според авторите, въпреки че съществува позитивна връзка между тютюнопушене и развитие на КЖМ, необходими са допълнителни кохортни проучвания.



**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**RICO 2**

При пациенти с първичен склерозиращ холангит клиницистите трябва да обсъждат повишен риск от развитие на холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

**RICO 6**

При жени с наднормено тегло клиницистите трябва да обсъждат повишен риск от развитие на карцином на жлъчен мехур [високо качество на доказателства].

**RICO 7**

При индивиди-пушачи клиницистите трябва да обсъждат повишен риск от развитие на карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**RICO 1**

При индивиди със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, клиницистите биха могли да обсъждат повишен риск от развитие на интрахепатален и екстрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

**RICO 3**

При пациенти със захарен диабет тип 2 клиницистите биха могли да обсъждат повишен риск от развитие на карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].

**RICO 4**

При индивиди с полипи на жлъчен мехур над 10 mm клиницистите биха могли да обсъждат повишен риск от развитие на карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 5

При индивиди с хронично носителство на *Salmonella Typhi* клиницистите биха могли да обсъждат повишен риск за развитие на карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].



Първична превенция на карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарцином се състои в идентифициране на рискови фактори и тяхно елиминиране.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 149. doi: 10.1186/s12876-017-0696-4. PMID: 29216833; PMCID: PMC5721586.
2. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 10646. doi: 10.1038/s41598-021-90175-w. PMID: 34017024; PMCID: PMC8137938.
3. Gu J, Yan S, Wang B, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (1): 63-72. doi: 10.1002/dmrr.2671. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26111736.
4. Foley KG, Riddell Z, Coles B, et al. Risk of developing gallbladder cancer in patients with gallbladder polyps detected on transabdominal ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2022; 95 (1137): 20220152. doi: 10.1259/bjr.20220152. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35819918; PMCID: PMC10996949.
5. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: The relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (8): 745-50. doi: 10.1111/apt.12655. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24612190.
6. Li ZM, Wu ZX, Han B, et al. The association between BMI and gallbladder cancer risk: A meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (28): 43669-43679. doi: 10.18632/oncotarget.9664. PMID: 27248320; PMCID: PMC5190051.
7. Liu H, Zhang Y, Ai M, et al. Body mass index can increase the risk of gallbladder cancer: A meta-analysis of 14 cohort studies. *Med Sci Monit Basic Res* 2016; 22: 146-155. doi: 10.12659/msmbr.901651. PMID: 27899789; PMCID: PMC5134363.
8. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96 (9): 1457-61. doi: 10.1038/sj.bjc.6603703. Epub 2007 Mar 20. PMID: 17375043; PMCID: PMC2360167.
9. Wenbin D, Zhuo C, Zhibing M, et al. The effect of smoking on the risk of gallbladder cancer: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (3): 373-379. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835a870b. PMID: 23085578.

### 1. 2. 3. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

*Драга ТОНЧЕВА, Любомир БАЛАБАНСКИ*

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

**PICO 1.** Пациенти с болест/синдром на *Caroli* и автозомно-рецесивна бъбречна поликистоза и техни родственици от първа степен притежават ли сигнификантен генетичен риск за холангиокарцином (ХК) и имат ли индикация за медико-генетично консултиране и за генетично изследване?

**PICO 2.** Пациенти с първичен склерозиращ холангит (ПСХ) и техни родственици от първа степен притежават ли сигнификантен риск за ХК и имат ли индикация за медико-генетично консултиране?

**PICO 3.** Пациенти с чернодробна цироза притежават ли сигнификантен риск за ХК и имат ли индикация за медико-генетично консултиране и за генетично изследване?

**PICO 4.** Пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (СЧБСМД), притежават ли фамиленост и индикация за медико-генетично консултиране и генетично тестване?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### **PICO 1.**

Международна група от мултидисциплинарни експерти (онколози, хирурзи, хепатолози, генетици, имунолози, основни учени) в рамките на Европейската мрежа за изследване на холангиокарцином) обобщава и критично обсъжда данни от метаанализи, приемайки в консенсусна декларация най-новите постижения в епидемиологията и биологични-

те механизми на ХК.<sup>1</sup> Метаанализ, базиран на 7 проучвания (4 от САЩ, 2 от Тайван и едно от Южна Корея) с 8751 случая и 642 113 контроли демонстрира висока степен на корелация между кисти на холедоха и интрахепатален холангиокарцином (иХК) (OR 26.71; 95%CI 15.80-45.16).<sup>2</sup> Същите автори доказват и асоциация между кисти на холедоха и екстрахепатален ХК (OR 34.94; 95%CI 24.36-50.12), комбинирайки 4

големи проучвания (3 от САЩ и едно от Тайван) с 5940 случая и 439 882 контроли.

Кистите на жлъчните пътища (КЖП) са редки болести, свързани с вродени малформации в резултат на неправилна панкреато-билиарна връзка (50-80%) или на вродена стеноза на жлъчни пътища.<sup>3</sup> *Todani* класифицира КЖП в пет основни типа (тип I–V): тип I – разширение на екстрахепаталния общ жлъчен канал (CBD); тип II – дивертикул на CBD; тип III – разширение на дуоденалната част на CBD; тип IV – разширение на интра- и екстрахепатален жлъчен канал; тип V – болест на *Caroli* (CD) (честота 1:1000000, с множество дилатации на интрахепатални жлъчни пътища без фиброза, в съчетание с автозомно-рецесивна бъбречна поликистоза, ARPKD) и синдром на *Caroli* (CS) (честота 1:100000, съчетан с вродена чернодробна фиброза, CHF).<sup>4</sup> Според резултати от кохортен анализ болестта на *Caroli* е свързана с най-висок риск за иХК (OR 38.13; 95%CI 14.20-102.38) и за екстрахепатален ХК (OR 96.81; 95%CI 51.02-183.68).<sup>1, 27</sup>

В систематичен анализ на 12 ретроспективни проучвания с 561 пациенти с болест или синдром на *Caroli* (53% жени, средна възраст от 41.6 години) честотата на ХК варира от 2.7% до 37.5% с обща честота от 6.6%.<sup>5</sup> Болестта на *Caroli* е рядко вродено заболяване от клиничния спектър на автозомно-рецесивната бъбречна поликистоза (ARPKD), която е свързана с мутации в гена *PKHD1* (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1, локализиран на хромо-

зома 6).<sup>6-9</sup> Наскоро са идентифицирани варианти в гена *DZIP1L* (Interacting Zinc Finger Protein 1 Like) в малка група пациенти с ARPKD-подобен фенотип.<sup>10</sup> При пациенти с клиника на ARPKD и техни родственици от първа степен се препоръчва медико-генетично консултиране и генетично изследване за носителство на патогенна мутация. Всеки брат или сестра (сибси) на болен индивид има 25% шанс да наследи два патогенни варианта (да бъде болен), 50% шанс да наследи един патогенен вариант (да бъде здрав носител) и 25% шанс да не наследи нито един патогенен вариант (да бъде здрав). При бременни жени с повишен риск се предлага пренатално изследване на плода за рисковите алели.

#### **PICO 2.**

Публикувани данни от метаанализи характеризират ПСХ като високорисков фактор за развитие на ХК (OR 22 за иХК и OR 41 за екстрахепатален ХК).<sup>1, 11</sup> Данни от систематични прегледи определят роля на рисковите генетични фактори за ПСХ<sup>12, 13</sup>: (1) роднини по първа линия на пациенти с ПСХ имат значимо повишен риск от ПСХ (CR = 11); (2) генната фамилия на човешкия левкоцитен антиген (HLA) клас 1 и клас 2 е най-силен рисков локус, свързан с ПСХ; (3) варианти в ген *MICA*, локализиран близо до HLA-B локуса, играят роля в създаване на предразположеност към ПСХ; (4) различни не-HLA гени са свързани с чувствителност към ПСХ или модификация на фенотипа (напр. *CFTR* – cystic fibrosis transmembrane

гесептор). Идентифицирани са и множество други рискови алели в различни кандидат-гени.<sup>13</sup>

Патогенезата на ПСХ е интерпретирана в няколко систематични прегледа и до голяма степен остава неизвестна. Приема се за аутоимунно заболяване при 60-80% от пациентите, свързано с форми на хронично възпалително чревно заболяване (IBD): болест на *Crohn* и улцерозен колит.<sup>14</sup> На молекулярно-генетично ниво възпалителните процеси се дължат на различни генетични и епигенетични рискови фактори. Две широкомащабни изследвания чрез цялостни геномни асоциативни проучвания (GWAS) идентифицират единични нуклеотидни полиморфизми (SNP) в рискови локуси и в 71 нови гени, създаващи предразположеност към ПСХ ( $p < 5 \times 10^{-6}$  и  $> 5 \times 10^{-8}$  за 2q35 (*TGR5* и *CXCR1/2*), 10q24 (*NKX2-3*), 19q13 (*FUT2*) и 21q22 (*ICOSLG*).<sup>15,16</sup>

### РІСО 3.

Метаанализи демонстрират, че пациенти с чернодробна цироза имат висок риск за интрахепатален ХК (иХК) (OR 15.32; 95%CI 9.33-25.15) (според данни от 5 проучвания от САЩ, 4 от Тайван, 2 от Китай и по едно от Южна Корея, Япония и Дания върху 15 455 случаи и 783 940 контроли) и по-нисък риск за екстрахепатален ХК (OR 3.82; 95%CI 2.58-5.65) (според данни от 3 проучвания от САЩ, 3 от Китай и 2 от Тайван върху 7902 случаи и 179 545 контроли).<sup>2</sup>

Метаанализ на данни от цялостни геномни асоциативни проучвания (GWAS) на 1128 пациенти с алкохолна цироза (АЦ) от европейско потекло и 614 индивиди (от Австралия, САЩ, Обединено кралство и три страни в Европа), консуматори на значителни количества алкохол, но без известно чернодробно заболяване, допълнени с данни от UK Biobank, доказват, че рискът за АЦ е висок при носителство на варианти rs738409 в ген *PNPLA3* (пататин-подобен фосфолипазен домейн-съдържащ протеин 3) (OR 2.19 [G аел],  $p = 4.93 \times 10^{-17}$ ), rs4607179 в ген *HSD17B13* [C аел] (OR 0.57 [C аел],  $p = 1.09 \times 10^{-10}$ ) и rs374702773 във *FAF2* (OR 0.61 [del(T)7 аел],  $p = 2.56 \times 10^{-8}$ ).<sup>17</sup>

В друго мащабно GWAS изследване са идентифицирани генетични варианти (в 5 проучвания на 4829 болни с цироза, 72 705 контроли и 362 539 индивиди с нива на аланин аминотрансфераза, ALT) и допълнително са анализирани за създаване на полигенен риск за цироза (данни от три проучвания – Partners HealthCare Biobank, FinnGen и Biobank Япония – на 3 554 лица с цироза и 343 826 контроли). Едновременното носителство на 20 варианта (7 нови генетични варианта: rs12904 [G аел] в ген *EFNA1*, rs888655 [A аел] в *ARHGEF28*, rs9398804 [T аел] в *CENPW*, rs7029757 [G аел] в *TOR1B*, rs1799992 [T аел] в *HMBS*, rs429358 [T аел] в *APOE*, rs1883711 [G аел] в *MAFB*) и 5 известни варианти: rs2642438 [G аел] в *MARC1*, rs6834314 [A аел] в *HSD17B13*, rs28929474 [C аел] в *SERPINA1*, rs58542926 [C аел] в *TM6SF2*, rs738409 [C аел] в *PNPLA3*) от възрастни

лица над 75 години с висока алкохолна консумация или наднормен индекс на телесна маса (BMI) определя екстремно висок полигенен риск за цироза (OR 3.16,  $p < 0.001$ ).<sup>18</sup>

Известни са следните моногенни редки генетични болести, предразполагащи към развитие на цироза<sup>19-23</sup>: (1) наследствена хемохроматоза (мутация в *HFE* ген, заместване p.Cys282Tyr, включена в Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2023); (2) дефицит на алфа-1-антитрипсин (*SRPINA1*, Glu342Lys и Glu264Val); кистична фиброза (*CFTR* ΔF508); (3) болест на Wilson (*ATP7B*, варианти със загуба на функция (LOF – loss-of-function)); (4) прогресивна фамилна интрахепатална холестаза тип 3 (патогенни мутации в *ABCB4* ген); (5) синдром на Alström (патогенни мутации в *ALMS1*); (6) наследствена непоносимост към фруктоза (патогенни мутации в *ALDOB*); (7) болест на натрупване на гликоген тип IV (патогенни мутации в *GBE1*); (8) тирозинемия тип I (*FAH*); (9) дефицит на аргининсукцинат лиаза (*ASL*); (10) дефицит на цитрин (*SLC25A13*) и (11) болест на натрупване на холестерил естер (*LIPA*).

#### **РІСО 4.**

Систематичен преглед с метаанализ на данни от 7 проучвания на тип случай-контрола (съотв. 5067 пациенти с иХК, 4035 с екстрахепатален ХК и 129 111 контроли) доказва, че СЧБСМД (предходен термин *неалкохолна стеатозна чернодробна болест*) може потенциално да увеличи риска за

развитие на ХК (OR 1.95; 95%CI 1.36-2.79,  $I^2 = 76\%$ ). Рискът за иХК е OR 2.22 (95%CI 1.52-3.24,  $I^2 = 67\%$ ), а рискът за екстрахепатален ХК е OR 1.55 (95%CI 1.03-2.33,  $I^2 = 69\%$ ).<sup>20</sup>

Според данни от систематични прегледи и метаанализи СЧБСМД се развива при участие на различни генетични фактори за предразположеност и фактори на околната среда.<sup>21-26</sup> Проучвания на различни популации, близнаци и фамилии дават надеждни доказателства за наследственост, която варира от 20% до 70% според дизайна на изследването. Данни на консорциумите GIANT, MAGIC и GOLD, базирани на голяма извадка на пациенти ( $n = 6629$ ) от европейски произход, оценяват относителния дял на наследствеността за развитие на чернодробна стеатоза на 26- 27%. Palmer *et al.* от ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), IRASFS (The Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study), GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy) и FamHS (Family Heart Study) съобщават за разлики в оценките за наследственост между африканци (20%) и испанско-американски семейства (34%).<sup>26</sup>

Получени са убедителни данни за роля на следните патогенни варианти в гени за наследствена предразположеност към СЧБСМД<sup>21</sup>: (1) *ABDH5* (abhydrolase containing domain 5), участващ в липидния метаболизъм; (2) *ATGL* (adipose triglyceride lipase); (3) *HSD17B13* (hydroxysteroid 17-β-dehydrogenase B13); (4) *MTTP* (microsomal triglyceride transfer protein),

*APOB* (apolipoprotein B) и *TM6SF2* (transmembrane 6 superfamily 2), участващи в метаболизма на липопротеини с много ниска плътност (VLDL); (5) *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3). Несинонимният вариант rs738409 C/G в гена, който кодира аминокиселинната замяна I148M, се счита за основен генетичен фактор, свързан с натрупване

на мазнини в черния дроб, с тежестта на заболяването и с прогресията на СЧБСМД; хомозиготният генотип GG на вариант rs738409 показва значително по-високо натрупване на мазнини в черния дроб (73%) в сравнение с генотипи CC и по-тежка клиника и прогресия на СЧБСМД (GG спрямо CC хомозиготни носители – OR 3.488, 95% CI 1.859–6.545).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА****PICO 1**

При пациенти с болест на *Caroli* или с автозомно-рецесивна бъбречна поликистоза и техни родственици от първа степен клиницистите трябва да насочват за медико-генетично консултиране и генетично изследване за герминативни патогенни мутации в гените *PKHD1* и *DZIP1L* с цел оценка на риска за холангиоцелуларен карцином [умерено качество на доказателства].

**PICO 3**

При пациенти с моногенни редки генетични болести, предразполагащи към чернодробна цироза, и техни родственици от първа степен клиницистите трябва да обсъждат медико-генетично консултиране и генетично изследване за герминативни патогенни мутации [високо качество на доказателства].

**PICO 4**

При пациенти с моногенни редки генетични болести, съчетани със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, и техни родственици от първа степен клиницистите трябва да обсъждат медико-генетично консултиране и генетично изследване за герминативни патогенни мутации [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 2**

При пациенти с първичен склерозиращ холангит и техни родственици от първа степен клиницистите биха могли да обсъждат медико-генетично консултиране и генетично изследване за герминативни патогенни мутации с цел определяне на риск за холангиокарцином [ниско качество на доказателства].

**РІСО 3**

При пациенти с чернодробна цироза клиницистите биха могли да обсъждат медико-генетично консултиране за фамилност и за определяне на риск за холангиокарцином [ниско качество на доказателства].

**РІСО 4**

При пациенти със стеатозна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция, без моногенни редки генетични болести клиницистите биха могли да обсъждат медико-генетично консултиране за фамилност и за определяне на риск за холангиокарцином [умерено качество на доказателства].



*Пациенти със съмнение за редки моногенни болести, предразполагащи към холангиокарцином, трябва да бъдат насочвани за медико-генетична консултация с лекари с клинична специалност по медицинска генетика.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z
2. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 72: 95-103. doi:10.1016/j.jhep



3. Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts: Part 1 of 3: Classification and pathogenesis. *Can J Surg* 2009; 52: 434-440. PMID 19865581; PMCID PMC2769090
4. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134: 263-269. doi: 10.1016/0002-9610(77)90359-2
5. Fahrner R, Denner SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (31): 4718-4728. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4718.
6. Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnosis. *Front Pediatr* 2018; 5: 221. doi: 10.3389/fped.2017.00221
7. Shi W, Yang AM. Caroli disease: An update on pathogenesis. *Chinese Med J* 2021; 34 (23): 2844-2846. doi: 10.1097/CM9.0000000000001827
8. Hasbaoui BE, Rifai Z, Saghir S, et al. Congenital hepatic fibrosis: Case report and review of literature. *Pan Afr Med J* 2021; 38: 188. doi: 10.11604/pamj.2021.38.188.27941
9. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic kidney disease, autosomal recessive. 2001 Jul 19 [Updated 2019 Feb 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
10. Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36 (11): 3561-3570. doi: 10.1007/s00467-021-04970-8
11. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Reports* 2021; 11: 10646. doi: 10.1038/s41598-021-90175-w
12. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res* 2017; 1 (4): 221-230. doi: 10.1016/j.livres.2017.12.002
13. Gochanour E, Jayasekera C, Kowdley K. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis* 2020; 15 (3): 125-128. doi: 10.1002/cld.902
14. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang G, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC): A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 58 (1): 134-149. doi: 10.1007/s12016-019-08764-7. PMID: 31463807
15. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – A comprehensive review. *J Hepatology* 2017; 67 (6): 1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022
16. Jiang X, Karlsen TH. Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 279-295. doi: 10.1038/nrgastro.2016.154
17. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis on alcohol-associated liver cirrhosis identifies genetic risk factors. *Hepatology* 2021; 73 (5): 1920-1931. doi: 10.1002/hep.31535
18. Emdin CA, Haas M, Ajmera V, et al. Association of genetic variation with cirrhosis: A multi-trait genome-wide association and gene-environment interaction study. *Gastroenterology* 2021; 160 (5): 1620-1633.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.011
19. Narayanan P, Mistry PK. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency in liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15 (6): 228-235. doi: 10.1002/cld.896. Erratum in: *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Nov 03;16(4):175. PMID: 32617155; PMCID: PMC7326637
20. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantiphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17 (1): 149. doi: 10.1186/s12876-017-0696-4
21. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-1894. doi: 10.1002/hep.24283

22. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23 (1): 1-12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109
23. Xia Y, Huang CX, Li GY, et al. Meta-analysis of the association between MBOAT7 rs641738, TM6SF2 rs58542926 and nonalcoholic fatty liver disease susceptibility. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43: 533-541. doi: 10.1016/j.clinre.2019.01.008
24. Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2015; 62: 1742- 1756. doi: 10.1002/hep.28142
25. Sookoian S, Pirola CJ, Valenti L, Davidson NO. Genetic pathways in nonalcoholic fatty liver disease: Insights from systems biology. *Hepatology* 2020; 72 (1): 330-346. doi: 10.1002/hep.31229
26. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, et al. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology* 2013; 58: 966-975. doi: 10.1002/hep.26440
27. Petrick JL, Yang B, Altekruze SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS ONE* 2017; 12 (10): e0186643. Published 2017 Oct 19. doi:10.1371/journal.pone.0186643

#### 1. 2. 4. СКРИНИНГ

*Таня ЗЛАТАНОВА*

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

**PICO 1.** При индивиди от региони, ендемични за холангиокарцином (ХК), приложение на абдоминална ехография, сравнена с изследване на серумни туморни маркери (СЕА, СА 19-9, AFP) и фецес за паразити, демонстрира ли превъзходство за ранна диагноза?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### **PICO 1.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Популационно проспективно кохортно проучване сред 4225 жители на ендемичен за ХК район на Тайланд, включващо ехография на черен дроб, изследване на фецес за паразити и кръвни изследвания на всеки 6 месеца, не доказва полза от изследване на туморни маркери СА 19-9 и СЕА и от изследване за паразити от фецес по отношение на ранно диагностициране на карцином.<sup>1</sup> Позитивен СА 19-9 е открит при 65 пациенти с чувствителност – 18.75% и специфичност – 98.63%, позитивна предиктивна стойност – 9.23 и негативна предиктивна стойност – 99.39. Позитивен СЕА е с чувствителност – 34.38%, специфичност – 82.60%, позитивна предиктивна стойност – 1.45 и негативна предиктивна стойност – 99.41. Пови-

шени серумни нива на алкална фосфатаза (AP) демонстрират чувствителност – 50.00%. След комбиниране на трите маркера (СА 19-9, СЕА и AP) процентът на чувствителност остава нисък – 68.75%. Сред всички скринирани лица ХК е открит при 32 от тях, а установяване на премалигнени лезии и ХК в ранни стадии чрез абдоминален ултразвук води до подобряване на клиничните резултати. При лица с установени премалигнени лезии по време на скрининг едно- и 2-годишната обща преживяемост (ОП) след резекция е 100%. При пациенти с резектабилен ХК едно- и 2-годишната ОП е съотв. 100% (16/16) и 77.8% (7/9). Авторите заключават, че в ендемични за ХК райони провеждане на скрининг чрез абдоминален ултразвук при лица на възраст  $\geq 40$  години е приложимо до откриване на нови по-надеждни биомаркери.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

#### PICO 1

Само при индивиди от ендемични за холангиокарцином региони абдоминална ехография би могла да се използва като скринингов метод за ранна диагностика [много ниско качество на доказателства].



*Организиран скрининг за холангиокарцином чрез абдоминална ехография през 6 месеца е оправдан само в ендемични региони с висока честота на чернодробен метил.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Sungkasubun P, Siripongsakun S, Akkarachinorate K, et al. Ultrasound screening for cholangiocarcinoma could detect premalignant lesions and early-stage diseases with survival benefits: A population-based prospective study of 4,225 subjects in an endemic area. *BMC Cancer* 2016; 16: 346. Epub 20160602. doi: 10.1186/s12885-016-2390-2

### 1. 3. МОНИТОРИНГ НА СЕРУМНИ ТУМОРНИ МАРКЕРИ, ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ИНДЕКСИ И МАРКЕРИ ЗА ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ (В И С)

Веселина КОЛЕВА

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

**PICO 1.** При клинични суспекции за холангиокарцином (ХК) изследване на серумен туморен маркер СА 19-9 демонстрира ли оптимална специфичност и чувствителност за дискриминиране от доброкачествени болести?

**PICO 2.** При клинични суспекции за ХК самостоятелно определяне на туморен маркер CYFRA 21-1 демонстрира ли оптимална специфичност и чувствителност за дискриминиране от доброкачествени болести?

**PICO 3.** При пациенти с ХК възпалителни биомаркери, определени преди старт на лечение, демонстрират ли прогностична стойност по отношение на преживяемост?

**PICO 4.** В обща популация скринингово изследване за вирусни хепатити допринася ли за идентифициране на индивиди с риск за развитие на ХК?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### PICO 1.

Метаанализ с общо 3303 участници от 31 проучвания показва умерено значение на СА 19-9 при диагностика на ХК.<sup>1</sup> Обобщената чувствителност на маркера е недостатъчно висока – 0.72 (0.7-0.75), а обобщената специфичност е преценена като добра – 0.84 (0.82-0.85). Авторите определят стойност на DOR от 15.1 (95%CI 10.7-21.32), което показва, че СА 19-9 може да се използва при диагностика на ХК. Това заключение се потвърждава и от

обобщени ROC криви и площ под тях AUROC (0.83). Като една от причините за недостатъчна чувствителност на маркера се посочва фактът, че 5-10% от човешката популация е отрицателна за *Lewis* кръвногрупов антиген; тези пациенти не секретират или секретират в много ниски концентрации сIALов гликопротеин СА19-9 и той губи силата си като туморен маркер.<sup>2,3</sup> Авторите подчертават висока хетерогенност на получените данни както по отношение на избраните гранични стойности за СА19-9 и различни анали-

тични методи в различните проучвания, така и наличие или липса на предшестващо доброкачествено заболяване на хепатобилиарната система (хетерогенност в избора на контролна група). И петте характеристики показват висока  $I^2$  стойност: SEN 58.2%, SPE 87.8%, PLR 84.6%, NLR 58.9% и DOR 61.8% ( $p < 0.01$ ). Подгрупов анализ показва, че за разлика от сходна специфичност, диагностичната чувствителност на маркера е различна между европейска (62%), азиатска (74%) и американска (71%) групи. Най-вероятно обяснение са различен стил на живот и разлики в генетични фактори. Заключение, което авторите правят, показва, че СА 19-9 е надежден биомаркер с умерена чувствителност и висока специфичност за откриване на ХК. За формулиране на силни препоръки обаче са необходими нови мултицентрови проучвания с голям брой участници от различни раси и добре изготвен дизайн както за избор на контролна група, така и за документиране на съпътстващи променливи като възраст, пол, стил на живот и др.

Сходни резултати докладва и друг метаанализ, акцентиращ върху диагностичната характеристика на СА 19-9 при пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ), който включва данни от 27 проучвания с общ брой от 4300 пациенти.<sup>4</sup> Обобщените чувствителност, специфичност и площ под кривата са съотв. 0.70 (95%CI 0.63-0.76), 0.92 (95%CI 0.88-0.94) и 0.89 (95%CI 0.86-0.92). Обобщените процент на положителна вероятност е 8.30 (95%CI 5.84-11.69,  $I^2 = 81.8\%$ ), процент на отрицателна вероятност – 0.33 (95%CI 0.27-

0.41,  $I^2 = 89.7\%$ ) и DOR – 25.13 (95%CI 5.83-39.89,  $I^2 = 98.4\%$ ). Резултатите показват значимо по-ниска чувствителност (0.69; 95%CI 0.61-0.77) и специфичност (0.91; 95%CI 0.87-0.95) на СА 19-9, когато трябва да се разграничи КЖМ от доброкачествено заболяване на билиарния тракт. Заключение, което авторите е, че СА 19-9 притежава потенциал за откриване на КЖМ, но с умерена чувствителност и добра специфичност. И в този метаанализ се подчертава значението на избор на контролна група и брой на включени пациенти за определяне на диагностичната точност на маркера. Като недостатък се посочва хетерогенност на включените проучвания, главно поради различни концентрации на СА 19-9, избрани като гранична стойност.

#### **PICO 2.**

Метаанализ, включващ данни от 6 проучвания с 731 пациенти (217 с ХК и 514 контроли с доброкачествени заболявания на билиарния тракт), изследва диагностичното значение на серумния туморен маркер CYFRA 21-1 при индивиди с клинична суспекция за интрахепатален ХК (иХК).<sup>5</sup> Статистическата обработка на данните показва обобщени чувствителност – 0.81 (95%CI 0.75-0.86,  $I^2 = 54.9\%$ ,  $p = 0.0498$ ), специфичност – 0.86 (95%CI 0.82-0.89,  $I^2 = 92.8\%$ ,  $p < 0.0001$ ), процент на положителна вероятност – 4.72 (95%CI 2.02-11.02,  $I^2 = 93.6\%$ ,  $p < 0.0001$ ), процент на отрицателна вероятност – 0.25 (95%CI 0.19-0.33), DOR – 27.43 (95%CI 13.20-57.00) и площ под ROC кривата – 0.904 (Q-index = 0.8355; SE = 0.0171). Линейната регресия на

*Egger* не показва значимо отклонение на литературните източници, използвани в метаанализа. Заключение на авторите е, че CYFRA 21-1 притежава висока диагностична стойност и може да е обещаващ серумен маркер за клинично доказване на иХК.

По-рано публикувани данни докладват за по-ниска чувствителност – 75%, но по-добра специфичност – 96% на CYFRA 21-1 за отдиференциране на пациенти с иХК от такива с доброкачествени заболявания на жлъчни пътища.<sup>6</sup> От друга страна, в общата група на ХК (независимо от подтип) чувствителността е 74.6%, а специфичността – 84.6%. Според авторите CYFRA 21-1 притежава по-висок диагностичен капацитет от самостоятелно използване на СЕА или СА 19-9 и корелира положително с големина, агресивност и инвазия на тумора. Освен това е независим предиктор за намалена обща преживяемост (ОП) и преживяемост без рецидив (ПБР).<sup>7</sup>

### РИСО 3.

Метаанализ представя резултати за прогностично значение на възпалителния индекс (съотношение) тромбоцити/лимфоцити (PLR), определен преди започване на лечение по отношение ОП и ПББ.<sup>8</sup> В статистическата обработка са обхванати данни от 20 проучвания с общо 5429 пациенти с ХК в периода 2000-2021 г. Обобщени резултати показват, че по-висок PLR преди терапия корелира с по-лоша ОП (HR 1.14; 95%CI 1.06-1.24,  $p < 0.01$ , с висока хетерогенност:  $I^2 = 55\%$ ,  $p < 0.01$ ) и ПББ (HR 1.57; 95%CI 1.19-2.07,  $p <$

0.01, с висока хетерогенност:  $I^2 = 76\%$ ,  $p < 0.01$ ). Подгрупов анализ разкрива, че тази връзка не се влияе от вид на прилагано лечение (хирургично срещу нехирургично), избрани гранични стойности за PLR или брой на пациенти, включени в проучванията. Статистическата обработка показва значима хетерогенност на проучванията като авторите подчертават някои основни недостатъци: използваните гранични стойности за PLR не са унифицирани, всички проучвания са ретроспективни и проведени в Азия, което не позволява да се направят глобално валидни изводи. Заключение на авторите е, че повишен възпалителен индекс PLR преди започване на лечение е прогностичен маркер както за ОП, така и за ПББ. Необходими са допълнителни проучвания, които да изследват патофизиологичната основа на това наблюдение и да утвърдят мястото на PLR в клиничната практика.

Сходни данни докладва друг метаанализ, обхващащ 2395 пациенти от 9 проучвания (всички ретроспективни, обсервационни).<sup>9</sup> Резултатите показват, че повишен PLR предсказва по-лоша ОП (HR 1.38; 95%CI 1.19-1.62,  $p < 0.001$ , без хетерогенност на данните –  $I^2 = 16.5\%$ ,  $p = 0.30$ ), преживяемост без прогресия (ПБП) и преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 1.55; 95%CI 1.27-1.88,  $p < 0.001$ , отново без хетерогенност –  $I^2 = 19.0\%$ ;  $P = 0.295$ ). В допълнение авторите установяват, че повишение на PLR корелира с мъжки пол (OR 0.59; 95%CI 0.44-0.80,  $p < 0.001$ ) и с R1-резекция (OR 2.09; 95%CI 1.24-3.54,  $p = 0.006$ ).

Систематичен преглед с метаанализ, обхващащ период 2000-2021 г., проучва връзка между възпалителния индекс (съотношение) неутрофили/лимфоцити (NLR) и клиничния изход от болестта при пациенти с ХК (ОП и ПББ).<sup>10</sup> В метаанализа са включени 32 проучвания с общо 8572 пациенти. Обобщените резултати показват, че повишен индекс NLR преди старт на лечение е прогностично за по-лоша ОП (HR 1.28; 95%CI 1.18-1.38,  $p < 0.01$ ) и ПББ (HR 1.39; 95%CI 1.17- 1.66,  $p < 0.01$ ). Подгрупов анализ показва, че тези асоциации не зависят от вида на лечение (хирургично срещу нехирургично), избрани гранични стойности за NLR, възраст и брой на пациенти, включени в проучванията. Данните не показват значима хетерогенност и публикационни отклонения между включените проучвания. Авторите правят заключение, че NLR би могъл да е полезен биомаркер за по-лоша прогноза при пациенти с ХК и да инициира по- интензивно клинично проследяване.

Друг метаанализ обобщава данни от 15 проучвания с общо 4123 пациенти.<sup>11</sup> Авторите изследват прогностичната стойност на предоперативно определени възпалителни индекси (отношения) като NLR, PLR или лимфоцити/моноцити (LMR) при пациенти с интрахепатален ХК (иХК). Резултатите показват, че висок предоперативен NLR корелира с по- кратка ОП и ПБР (HR 1.04; 95%CI 1.01-1.07,  $I^2 = 57.1\%$ ,  $p = 0.001$  и HR 1.29; 95%CI 1.04-1.60,  $I^2 = 65.3\%$ ,  $p = 0.013$ ). Корелация на PLR или LMR с прогнозата не се установява. Авторите декларираат умерена хетерогенност в обхванатите проучва-

ния и преценяват резултатите от метаанализа като надеждни и стабилни. Прави се заключение, че NLR може да бъде използван като потенциален прогностичен маркер при пациенти с иХК. В допълнение, клиницистите биха могли да комбинират информацията от възпалителните маркери с тази от TNM-стадия и хистологичния подтип за изграждане на прогноза.

#### **РИСО 4.**

Метаанализ с данни от 38 проучвания (29 тип случай-контрола и 9 кохортни), включващ 333 836 пациенти и 4 042 509 контроли, изследва корелации между инфекция с вирусни хепатити В (HBV) или С (HCV) и риск за развитие на ХК.<sup>12</sup> Относно връзка между хепатит В и риск за ХК в анализа са включени данни от 7 проучвания; установена е значима хетерогенност между проучванията ( $I^2 = 97.9\%$ ). Пациенти с HBV демонстрират значимо по-висок риск за развитие на ХК (OR 1.17; 95%CI 1.17-2.59). Относно корелации между HBV и риск за екстрахепатален ХК са обработени данни от 14 проучвания; установена е значима хетерогенност ( $I^2 = 76.1\%$ ). Пациенти с налична HBV инфекция имат сигнификантно по-висок риск от развитие на екстрахепатален ХК (OR 1.49; 95%CI 1.22-1.82). За корелации между HBV и иХК са обработени данни от 23 проучвания; установена е значима хетерогенност ( $I^2 = 79.9\%$ ). Налична HBV инфекция корелира позитивно с риск от развитие на иХК (OR 2.46; 95%CI 2.12-2.85). Общо 6 проучвания изследват корелации между HCV и риск от ХК; установява се



значима хетерогенност ( $I^2 = 93.6\%$ ). Резултатите показват, че пациенти с HCV инфекция демонстрират значимо по-висок риск от развитие на ХК (OR 1.45; 95%CI 1.11-1.90). При изследване на корелации между HCV и риск от развитие на екстрахепатален ХК са обхванати 16 проучвания; установена е значима хетерогенност ( $I^2 = 85.4\%$ ). Наличие на HCV инфекция корелира позитивно с риск за екстрахепатален ХК (OR 2.00; 95%CI 1.50-

2.68). Относно корелации на HCV с риск от развитие на иХК са обхванати 21 проучвания; установява се значима хетерогенност на данните ( $I^2 = 88.2\%$ ). Резултатите демонстрират положителна корелация между HCV и иХК (OR 2.28; 95%CI 2.20-3.60). Авторите заключават, че при HBV и HCV инфекции е необходимо повишено клинично внимание със скрининг и лечение с цел снижение на случаи на ХК.

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p><b>PICO 1</b></p> <p>При клинично подозрение за холангиокарцином не се препоръчва самостоятелно изследване на серумен маркер СА 19-9 за диагностика (освен в комбинация с образно изследване) или като маркер за големина на тумор, тежест на болестта и стадий [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p><b>PICO 2</b></p> <p>При клинично подозрение за холангиокарцином клиницистите биха могли да използват определяне на серумен туморен маркер CYPFA 21-1 за диференциална диагностика с доброкачествени болести на билиарен тракт [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 3</b></p> <p>При холангиокарцином (независимо от вид и стадий на болестта, възраст и последваща терапевтична модалност) клиницистите биха могли да изследват изходни стойности на възпалителни индекси (PLR или NLR) като прогностични маркери за обща преживяемост и преживяемост без болест [умерено качество на доказателства].</p>

**СЛАБА**

**РICO 4**

Клиницистите биха могли да използват скрининг за вирусни хепатит В или С за идентифициране на пациенти в риск за холангиокарцином [умерено качество на доказателства].



- *Експресията на СА 19-9 изисква 1,4-fucosyltransferase – продукт на Lewis гена, който се открива само у пациенти с Le (a-b+) или Le (a+b-) кръвни групи; около 6% от кавказка и 22% от некавказка популации са генотипно Le (a-b-) и не синтезират СА 19-9, поради което при тези пациенти маркерът не може да бъде използван за диагностика и проследяване.*
- *При пациенти със захарен диабет серумен СА 19-9 често е повишен като част от естественото развитие на болестта поради хипергликемия или остро метаболитно нарушение (кетозидоза или хиперосмоларитет).*
- *Серумен СА 19-9 може да е фалшиво повишен при холангит, възпаление или билиарна обструкция (независимо от етиологията ѝ), поради което се препоръчва предоперативното му определяне да става след билиарна декомпресия и нормализирани стойности на серумен общ билирубин.*
- *За подобряване на диагностичната стойност на СА 19-9 при съмнение за холангиокарцином е препоръчително той да се изследва в комбинация с СЕА.*
- *При проследяване на пациенти след начална радикална резекция на холангиокарцином СА 19-9 трябва да се изследва в комбинация с образно изследване през 2-3-месечни интервали.*
- *При пациенти с неоперабилен холангиокарцином снижение на стойностите на СА 19-9, определено 10-12 седмици след старт на химиотерапия, е надежден предиктор за преживяемост.*
- *Не трябва да бъдат сравнявани стойности на СА 19-9, получени с различни аналитични методи.*

## ИЗТОЧНИЦИ

- Liang B, Zhong L, He Q, et al. Diagnostic accuracy of serum CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3555-63. doi: 10.12659/msm.895040. PMID: 26576628; PMCID: PMC4655615.
- Liu C, Deng S, Jin K, et al. Lewis antigen-negative pancreatic cancer: An aggressive subgroup. *Int J Oncol* 2020; 56: 900-908. doi: 10.3892/ijo.2020.4989.
- Scară S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 247-260. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0\_15.
- Zhou X. Meta-analysis of the diagnostic performance of serum carbohydrate antigen 19-9 for the detection of gallbladder cancer. *Int J Biol Markers* 2022; 37 (1): 81-89. doi: 10.1177/17246008211068866. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982019.
- Guowei H, Yuan L, Ma L, et al. The diagnostic efficacy of CYFRA21- 1 on intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43 (3): 266-272. doi:10.1016/j.clinre.2018.10.010.
- Huang L, Chen W, Liang P, et al. Serum CYFRA 21-1 in biliary tract cancers: A reliable biomarker for gallbladder carcinoma and intra-hepatic cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2015; 60 (5): 1273-1283. doi:10.1007/s10620-014-3472-0.
- Macias RIR, Kornek M, Rodrigues PM, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39 (Suppl 1): 108-122. doi:10.1111/liv.14090.
- Liu D, Czigan Z, Heij LR, et al. The value of platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (2): 438. doi: 10.3390/cancers14020438. PMID: 35053599; PMCID: PMC8773915.
- Hu G, Liu Q, Ma JY, Liu CY. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7375169. doi: 10.1155/2018/7375169. PMID: 30539019; PMCID: PMC6261069.
- Liu D, Heij LR, Czigan Z, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 12691. doi: 10.1038/s41598-022-16727-w. PMID: 35879385; PMCID: PMC9314341.
- Cui H, Li Y, Li S, et al. Prognostic utility of preoperative inflammatory markers in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine* 2023; 12 (1): 99- 110. doi: 10.1002/cam4.4935.
- Lin B, He Q, Lu Y, et al. Viral hepatitis increases the risk of cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2023; 12 (6): 1602-1616. doi: 10.21037/tcr-23-892. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37434689; PMCID: PMC10331712.

#### 1. 4. ХИРУРГИЯ ЗА РЕДУКЦИЯ НА РИСКА

*Александър ЮЛИЯНОВ, Азизе САРОГЛУ*

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

**PICO 1.** При пациенти с калкулоза на жлъчен мехур извършване на холецистектомия корелира ли с редукция на риск от развитие на холангиокарцином (ХК)?

**PICO 2.** При пациенти с болестно затлъстяване извършване на бариатрична хирургия демонстрира ли предимство за редукция на риск от карцином на жлъчен мехур (КЖМ)?

**PICO 3.** При индивиди с аномален панкреатобилиарен конfluенс (АПК) провеждане на профилактична хирургия демонстрира ли предимство за редукция на риск от екстрахепатален ХК и КЖМ?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### PICO 1.

Данни от метаанализ на 30 проучвания от Азия, Европа и Америка асоциират холелитиаза с повишен риск от ХК (OR 4.38; 95%CI 3.23-5.93,  $I^2 = 91.2\%$ ), карцином на жлъчен мехур (КЖМ) (OR 7.26; 95%CI 4.33-12.18), карцином на екстрахепатални жлъчни пътища (OR 3.17; 95%CI 2.24-4.50,  $I^2 = 95.2\%$ ,  $p < 0.001$ ) и периампуларен карцином (OR 3.28; 95%CI 1.33-8.11).<sup>1</sup> Установява се асоциация на размер – над 1 cm срещу под 1 cm (OR 1.88; 95%CI 1.10-3.22,  $I^2 = 35.2\%$ ,  $p = 0.201$ ), > 2 cm срещу < 2 cm (OR 2.62; 95%CI 0.90-7.60,

$I^2 = 73.8\%$ ,  $p = 0.022$ ) и брой на конкременти – над 1 срещу под 1 (OR 2.10; 95%CI 0.80-5.47,  $I^2 = 63.8\%$ ,  $p = 0.096$ ) с повишен риск от КЖМ.

*Nordenstedt et al.* изследват ефекта на холецистектомия върху риска от развитие на ХК в мащабно популационно проучване, включващо всички индивиди с регистрирана холецистолитиаза в Швеция за период 1965-2008 г.<sup>2</sup> Авторите регистрират двойно увеличен риск от интра- и екстрахепатален ХК в група от 192 960 индивиди без холецистектомия, персистиращ през целия период на проучване от 43 години (съотв. SIR 2.77; 95%CI 2.17-3.49 и SIR 2.58;

95%CI 2.21-3.00). При 345 251 индивиди е извършена холецистектомия, при която са установени 325 инцидентни случая с ХК, от които 98 (30%) с интра-хепатален и 227 (70%) – с екстрахепатален ХК. Авторите регистрират персистиращ повишен риск от интра- и екстрахепатален ХК до 4 години след холецистектомия (съотв. SIR 1.80; 95%CI 1.19-2.62 и SIR 2.29; 95%CI 1.83- 2.82), който намалява постепенно и 10 години след холецистектомия се изравнява с този на общата популация (съотв. SIR 1.10; 95%CI 0.79-1.48 и SIR 0.87; 95%CI 0.70-1.07). Подобна редукция на риск за екстрахепатален ХК след холецистектомия установяват *Chow et al.*<sup>3</sup> в популационно проучване на 60 167 пациенти от Дания (SIR 0.7) и *Huang et al.*<sup>4</sup> в популационно проучване на 704 437 пациенти от Корея. Друго популационно проучване на 132 794 пациенти от Дания установява по-значима редукция на риск от ХК след холецистектомия при индивиди без холецистит (IR 0.35; 95%CI 0.22-0.56; HR 1.0), сравнени с тези с холецистит (IR 0.56, 95%CI 0.33-0.95; HR 1.58, 95%CI 0.79-3.19).<sup>5</sup>

Популационно проучване от Корея установява 30% намален риск от ХК след холецистектомия и при пациенти с усложнена холецистолитиаза (HR 3.91; 95%CI 3.43-4.46), като редукцията на риск е по-изразена за екстрахепатален ХК.<sup>6</sup>

### PICO 2.

Систематичен преглед с метаанализ за период 2007-2023 г. от *Wilson et al.* обобщава данни за риск от тумори, свързани с болестно затлъстяване,

от 32 проучвания с 511 585 пациенти след бариатрична хирургия, сравнени с 1 889 746 случая с неоперативно поведение.<sup>7</sup> Авторите регистрират редуцирана честота на обща смъртност от онкологично заболяване след бариатрична хирургия (RR 0.51; 95%CI 0.42-0.62,  $p < 0.00001$ ) без значима хетерогенност ( $\text{Chi}^2 = 1.69$ ,  $p = 0.79$ ,  $I^2 = 0$ ). Установява се редукция на честота на КЖМ след бариатрична хирургия (RR 0.41; 95%CI 0.18-0.96,  $p = 0.04$ ) при статистически значима хетерогенност на проучванията ( $\text{Chi}^2 = 18.60$ ,  $p = 0.002$ ,  $I^2 = 89\%$ ).

Тези данни се потвърждават и от последващ систематичен преглед с метаанализ от *Chen et al.*, включващ 33 проучвания, публикувани в период 2000-2022 г.<sup>8</sup> Авторите установяват редукция на риск, независимо от типа на бариатрична интервенция – байпас (OR 0.46,  $p = 0.000$ , 95%CI 0.33-0.63,  $I^2 = 94.7\%$ ) или „sleeve“ резекция (OR 0.44;  $p = 0.001$ , 95%CI 0.27-0.70,  $I^2 = 95.8\%$ ).

### PICO 3.

Метаанализ на *Deng et al.*, включващ проучвания тип случай-контрола, потвърждава наличие на повишен риск (OR 7.41; 95%CI 5.03-10.87) от КЖМ при индивиди с АПК и се отчита липса на хетерогенност в проучванията ( $\chi^2 = 4.85$ ,  $p = 0.43$ ,  $I^2 = 0\%$ ).<sup>9</sup> Авторите препоръчват профилактична холецистектомия за елиминиране на риск от КЖМ при индивиди с АПК и липса на дилатация на жлъчните пътища.

В друг метаанализ *Li et al.* потвърждават наличие на повишен риск (OR 2.14; 95%CI 1.60-2.87) от екстрахепатален ХК при лица с АПК, при ниска хетерогенност между проучванията ( $p = 0.13$ ,  $I^2 = 36.6\%$ ).<sup>10</sup> Авторите потвърждават необходимост от резекция на екстрахепатални жлъчни пътища при наличие на дилатация и АПК с цел редукция на риск от екстрахепатален ХК.

Горните препоръки за профилактична хирургия се поддържат от Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation<sup>11</sup> и от Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction<sup>12</sup>, които установяват развитие на екстрахепатален ХК при 21.6% от индивидите с АПК и дилатация на екстрахепатални жлъчни пътища и при 42.2% от тези с АПК без дилатация.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### РІСО 1

При всички индивиди с калкулоза на жлъчен мехур клиницистите трябва да обсъждат ранна холецистектомия с цел редукция на риск от екстрахепатален холангиокарцином [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 2

При пациенти с болестно затлъстяване клиницистите трябва да обсъждат бариатрична интервенция и с цел редукция на риск от малигнени тумори, включително карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 3

При индивиди с аномален панкреатобилиарен конfluенс клиницистите трябва да обсъждат профилактична хирургия с цел редукция на риск от екстрахепатален холангиокарцином и карцином на жлъчен мехур [умерено качество на доказателства].



- При извършване на ендоскопска или магнитнорезонансна холангиопанкреатография клиницистите задължително трябва да описват статуса на панкреатобилиарния конfluенс – нормален, аномален, невъзможен за преценка.



- **При индивиди с аномален панкреатобилиарен конfluенс и неразширени жлъчни пътища клиницистите трябва да препоръчват онкопрофилактична лапароскопска холецистектомия.**
- **При индивиди с аномален панкреатобилиарен конfluенс и разширени жлъчни пътища клиницистите трябва да препоръчват онкопрофилактична холецистектомия с резекция на екстрахепатални жлъчни пътища.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Huang D, Joo H, Song N, et al. Association between gallstones and the risk of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2021; 43: e2021011. doi: 10.4178/epih.e2021011
2. Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, et al. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106: 1011-1015. doi: 10.1038/bjc.2011.607
3. Chow WH, Johansen C, Gridley G, et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999; 79: 640-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6690101
4. Huang D, Lee J, Song N, et al. Gallstones, cholecystectomy and the risk of hepatobiliary and pancreatic cancer: A nationwide population-based cohort study in Korea. *J Cancer Prev* 2020; 25: 164-172. <https://doi.org/10.15430/JCP.2020.25.3.164>
5. Torp NMU, Kristensen SB, Mortensen FV, Kirkegård J. Cholecystitis and risk of pancreatic, liver, and biliary tract cancer in patients undergoing cholecystectomy. *HPB* 2020; 22: 1258-1264. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.11.012>
6. Ahn HS, Kim HJ, Kang TU, Park SM. Cholecystectomy reduces the risk of cholangiocarcinoma in patients with complicated gallstones, but has negligible effect on hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37: 669- 677. doi: 10.1111/jgh.15759
7. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic review and meta-analysis of the impact of bariatric surgery on future cancer risk. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 6192. doi: 10.3390/ijms24076192
8. Chen ZW, Jin T, Liang PP, et al. Incidence of cancer for patients after bariatric surgery: Evidence from 33 cohort studies. *Surg Obes Relat Dis* 2024; 20: 467-481. doi: 10.1016/j.soard.2023.11.010
9. Deng YL, Cheng NS, Lin YX, et al. Relationship between pancreaticobiliary maljunction and gallbladder carcinoma: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 570-580. doi: 10.1016/S1499-3872(11)60098-2
10. Li Y, Wei J, Zhao Z, You T, Zhong M. Pancreaticobiliary maljunction is associated with common bile duct carcinoma: A meta-analysis. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 618670. doi: 10.1155/2013/618670
11. Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, et al. Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 1-16. doi: 10.1002/jhbp.415
12. Kamisawa T, Ando H, Shimada M, et al. Recent advances and problems in the management of pancreaticobiliary maljunction: Feedback from the guidelines committee. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 87-92. doi: 10.1002/jhbp.8





2

## Диагностични изследвания



2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. 1. ДИАГНОСТИЧНА/СТАДИРАЩА ЛАПАРОСКОПИЯ

Александър ЮЛИЯНОВ, Азизе САРОГЛУ

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

**PICO 1.** При пациенти с перихилусен холангиокарцином/карцином на жлъчен мехур/дистален холангиокарцином, преценени като кандидати за хирургично лечение, стадираща лапароскопия (СЛ), сравнена с директна конвенционална хирургия, демонстрира ли предимство за редукция на риск от нетерапевтична лапаротомия?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.**

Метаанализ от *Coelen et al.* на 12 проучвания, включващи 832 пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК), изследва ролята на СЛ при потенциални кандидати за хирургично лечение.<sup>1</sup> Отчита се, че СЛ установява метастатична болест в 24.4 % (95%СІ 16.4-33.4) от пациентите, при висока хетерогенност между проучванията (95%СІ 79.7-91.2,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 87.3$  %). Отбелязва се най-висока чувствителност на СЛ за детекция на перитонеал-

ни – 80.7% (95%СІ 70.9-88.3,  $I^2 = 59.0$ %) и чернодробни – 59.0% (95%СІ 42.1-74.4,  $I^2 = 40.3$ %) метастази.

В друг метаанализ *Tian et al.* изследват ролята на СЛ при 1062 пациенти с потенциално резектабилен пХК или карцином на жлъчен мехур (КЖМ).<sup>2</sup> Приложение на СЛ установява нерезектабилна болест при 32.4% от пациентите с пХК и при 27% от тези с КЖМ, като се отчита значителна хетерогенност между проучванията ( $\chi^2 = 55.39$ ,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 87.4$ %).

Ролята на СЛ при дистален/периампуларен ХК е обобщено изследвана от *Allen et al.* в метаанализ, включващ 16 проучвания с 1146 пациенти, кандидати за панкреатоудоденектомия (вкл. с панкреасен дуктален аденокарцином).<sup>3</sup>

Установява се редукция с 21% на нетерапевтични лапаротомии при употреба на СЛ, като следва да се отбележи изключително висок риск от отклонение поради дизайна на включените проучвания и липса на тест за хетерогенност.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### RICO 1

При пациенти с перихилусен холангиокарцином/карцином на жлъчен мехур/дистален холангиокарцином, преценени като кандидати за хирургично лечение, клиницистите трябва да обсъждат стадираща лапароскопия с цел избягване на нетерапевтична лапаротомия [умерено качество на доказателства].



- *При пациенти с перихилусен холангиокарцином/карцином на жлъчен мехур/дистален холангиокарцином, предоперативно преценени като резектабилни, следва да се извършва стадираща лапароскопия при наличие на асцит, образни данни за нодално ангажиране, екстремно високи стойности на серумен маркер СА 19-9 или данни за инвазия на околни тъкани/анатомични структури.*
- *Стадираща лапароскопия трябва да включва и извършване на лапароскопска ехография.*

### ИЗТОЧНИЦИ

1. Coelen RJ, Ruys AT, Besselink MG, et al. Diagnostic accuracy of staging laparoscopy for detecting metastasized or locally advanced perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2016; 30: 4163- 4173. doi: 10.1007/s00464-016-4788-y
2. Tian Y, Liu L, Yeolkar NV, et al. Diagnostic role of staging laparoscopy in a subset of biliary cancers: A meta-analysis. *ANZ J Surg* 2017; 87: 22-27. doi: 10.1111/ans.13762
3. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7 (7): CD009323. doi: 10.1002/14651858.CD009323.pub3

## 2. 2. ЕНДОСКОПСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2. 2. 1. ЕНДОСКОПСКО ЕХОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ

Петко КАРАГЪЗОВ

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

**PICO 1.** За хистологично потвърждаване на перихилусен (пХК) и дистален (дХК) холангиокарцином биопсия под ендоехографски контрол, сравнена с четкова цитология или транспапиларна форцепс-биопсия, демонстрира ли превъзходство за диагностична чувствителност и точност?

#### ОБОВОЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

В метаанализ от 2022 г. *Yoon et al.* сравняват транспапиларна четкова цитология и форцепс-биопсията (вземани при ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография, ЕРХПГ) с ехоендоскопски навигирана биопсия при диагностика на ХК.<sup>1</sup> Сравнени са средна чувствителност и усложнения при приложение на съответните методики: самостоятелна четкова цитология, самостоятелна транспапиларна форцепс-биопсия, комбинация от транспапиларна четкова цитология плюс форцепс-биопсия и ендоехографска тънкоиглена аспирационна биопсия (ЕЕГ-ТАБ) при 1123 пациенти от 32 проучвания, съответно в популации от 719 (20 проучвания), 358 (13 проучвания) и 422 (17 проучвания) пациенти.

Резултатите показват средна диагностична чувствителност съответно 56.0% (95%СІ 48.8-63.1,  $I^2 = 83.0\%$ ) за четкова цитология, 67.0% (95%СІ 60.2-73.5,  $I^2 = 72.5\%$ ) за транспапиларна биопсия, 70.7% (95%СІ 64.1-76.8,  $I^2 = 42.7\%$ ) за комбинация от двете и 73.6% (95%СІ 64.7-81.5,  $I^2 = 74.7\%$ ) за ЕЕГ-ТАБ. Чувствителността е достоверно по-ниска за четкова цитология, сравнено с форцепс-биопсия, комбинация от двете или ЕЕГ-ТАБ. Липсва значима разлика в усложненията между отделните техники. Липсва значима разлика в ефикасността между биопсия, комбинация от биопсия и четкова цитология и ЕЕГ-ТАБ. Най-ниска чувствителност демонстрира четковата цитология.

В друг метаанализ на *De Moura et al.*, обобщаващ резултати от 8 проучвания с 294 пациенти, са сравнени чувствителност и специфичност на

ЕЕГ-ТАБ и ЕРХПГ за хистологична диагноза на ХК.<sup>2</sup> Проучванията са сравнителни ретроспективни или проспективни, нито едно не е рандомизирано и липсват данни за хетерогенност. Резултатите показват средна чувствителност за ЕРХПГ – 49% и за ЕЕГ-ТАБ – 75%, а специфичността е съответно 96.3% и 100%. Методът на ЕЕГ-ТАБ демонстрира по-добри резултати при диагностика на малигнен билиарни стриктури в сравнение с ЕРХПГ с четкова цитология и транспапиларна биопсия.

В метаанализ на *De Moura et al.* от 2020 г. са включени 6 проучвания с 497 пациенти, анализиращи извършване в една сесия на ЕРХПГ и ЕЕГ-ТАБ.<sup>3</sup> Двата метода в комбинация демонстрират чувствителност – 86% ( $I^2 = 78.5\%$ ), специфичност – 98% ( $I^2 = 0\%$ ) и диагностична точност – 96.5% ( $I^2 = 0\%$ ). Сравнявайки двете техники, ЕЕГ-ТАБ демонстрира по-добри резултати,

като средна чувствителност, специфичност, позитивен коефициент на вероятност (+LR), негативен коефициент на вероятност (–LR) и площ под кривата (AUC) са съответно 76% (95%CI 0.72-0.80,  $I^2 = 87.3\%$ ), 100% (95%CI 0.94- 1.00,  $I^2 = 0\%$ ), 10.95 (95%CI 3.73-32.13,  $I^2 = 0\%$ ), 0.27 (95%CI 0.18-0.43,  $I^2 = 78.2\%$ ) и 0.9458. За ЕРХПГ средната чувствителност, специфичност, +LR, –LR и AUC са съответно 58% (95%CI 0.53-0.62,  $I^2 = 65.9$ ), 98% (95%CI 0.92-1.00,  $I^2 = 0\%$ ), 7.51 (95%CI 2.75-20.51,  $I^2 = 0\%$ ), 0.47 (95%CI 0.40-0.56,  $I^2 = 21.9\%$ ) и 0.7819. За панкреасни лезии ЕЕГ-ТАБ демонстрира по-добри резултати в сравнение с ЕРХПГ, докато за лезии на жлъчни пътища двете техники демонстрират сходна чувствителност. Извършването на двете процедури в комбинация е с по-добри резултати от която и да е самостоятелна техника и комбинирането им се препоръчва винаги, когато е възможно.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА****РІСО 1**

За хистологична верификация при перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите трябва да предпочитат ендоехографски навигирана тънкоиглена биопсия пред транспапиларна четкова цитология и форцепс-биопсия във връзка с по-високата диагностична чувствителност и точност [умерено качество на доказателства].



- **Ендоскопска ехография с тънкоиглена биопсия, освен за първичен тумор, успешно може да се използва за биопсия и на регионални лимфни възли.**
- **Във връзка с риск от разпространение на туморни клетки по хода на биопсичната игла и развитие на имплантационни метастази трябва да се избягва ендоехографска биопсия на хилусен тумор при потенциално резектабилни пациенти.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Yoon SB, Moon SH, Ko SW, et al. Brush cytology, forceps biopsy, or endoscopic ultrasound-guided sampling for diagnosis of bile duct cancer: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (7): 3284-3297. doi: 10.1007/s10620-021-07138-4. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34263382.
2. de Moura DTH, Moura EGH, Bernardo WM, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2018; 7 (1): 10-19. doi: 10.4103/2303-9027.193597. PMID: 27824027; PMCID: PMC5838722.
3. de Moura DTH, Ryou M, de Moura EGH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary strictures: A meta-analysis of same-session procedures. *Clin Endosc* 2020; 53 (4): 417-428. doi: 10.5946/ce.2019.053. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31684700; PMCID: PMC7403009.



## 2. 2. 2. ЕНДОСКОПСКА РЕТРОГРАДНА ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИЯ

Александър КАЦАРОВ

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

**PICO 1.** При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури извършване на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП) с четкова цитология, сравнена с ендоскопска щипкова биопсия под флуороскопски контрол, демонстрират ли сравними диагностична чувствителност и специфичност за холангиокарцином (ХК)?

**PICO 2.** При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури извършване на ЕРХП с холангиоскопия и биопсия, сравнена със стандартна ЕРХП с четкова цитология, демонстрира превъзходство за вземане на биопсичен материал за диагностика на ХК?

**PICO 3.** При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури извършване на ЕРХП с холангиоскопия и биопсия, сравнена с ЕРХП с ендоскопска щипкова биопсия под флуороскопски контрол, демонстрират ли сравними диагностична чувствителност и специфичност за ХК?

**PICO 4.** При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури извършване на ЕРХП с конфокална лазерна ендомикроскопия (КЛЕ) с биопсия, сравнено със ЕРХП с ендоскопска щипкова биопсия под флуороскопски контрол или четкова цитология, демонстрират ли сравними диагностична чувствителност и специфичност за ХК?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

#### PICO 1.

В метаанализ на *Navaneethan U, et al.* от 2015 г. се сравняват чувствителност и специфичност на вземане на патологоанатомичен материал от недетерминирана билиарна стриктура чрез щипкова биопсия под флу-

ороскопски контрол срещу четкова цитология за диагностициране на злокачествено заболяване.<sup>1</sup> Включени са 9 проучвания за периода 1987-2008 г. с общо 730 пациенти. Като етиологични фактори, предизвикващи билиарна стеноза, се установява ХК в 46% (211 пациенти), панкреасен дуктален

аденокарцином в 35% (160) и 19% други злокачествени заболявания (88 пациенти). Показателите за чувствителност и специфичност на щипкова биопсия под флуороскопски контрол са съотв. 48.1% (95%CI 42.8-53.4) и 99.2% (95%CI 97.6-99.8), а диагностичният OR е 43.18 (95%CI 19.39-95.83). При четкова цитология чувствителността и специфичността са съотв. 45% (95%CI 40-50) и 99% (95%CI 98-100), а диагностичният OR е 33.43 (95%CI 14.29-78.24). Резултатите от комбинирането на двете методики е съобщено в 6 проучвания, като чувствителността и специфичността са съотв. 59.4% (95%CI 53.7-64.8%) и 100% (95%CI 98.8-100), а диагностичният OR е 135.1 (95%CI 42.10-434.86). По отношение на хетерогенността на данните е проведен тест на *Egger*, като резултатът показва ниска хетерогенност (-0.12; 95%CI -0.63-0.11,  $p = 0.31$ ).

#### **PICO 2.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Мултицентрично проспективно рандомизирано проучване на *Gerges C, et al.*, проведено в периода 2017-2018 г. в три международни центъра, сравнява дигитална холангиоскопия и добиване на биопсичен материал чрез форцепс биопсия срещу стандартна четкова цитология.<sup>2</sup> Включени са 61 пациенти, проследявани в рамките на 6 месеца в две рамена: група с извършена ЕРХП с четкова цитология (29 пациенти) и група с холангиоскопия с директна визуализация и форцепс биопсия (32 пациенти). Получените данни показват достоверно

по-висока чувствителност на холангиоскопия с биопсия, сравнено с четковата цитология – 68.2% срещу 21.4% ( $p < 0.01$ ). Всички останали параметри (специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност) не показват статистически значими разлики. За директна визуализация на таргетни лезии в двете групи се докладва по-висока чувствителност при холангиоскопия – 95.5% срещу 66.7% ( $p < 0.02$ ) и по-висока средна точност – 87.1% срещу 65.5% ( $p < 0.05$ ), а останалите показатели (специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност) са без статистически значими разлики.

#### **PICO 3.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. В проспективно кохортно проучване на *Draganov B, et al.* от 2012 г. са изследвани пациенти с новодиагностицирани недетерминирани билиарни стриктури, при които е извършена ЕРХП с три метода за вземане на патологоанатомичен материал – четкова цитология, форцепс биопсия под флуороскопски контрол и биопсия под холангиоскопски контрол за поставяне на диагноза.<sup>3</sup> В проучването са включени общо 26 пациенти (от май 2007 г. до декември 2010 г.). При 17 от тях е установена злокачествена билиарна стриктура, а при останалите 9 – бенигна. По отношение на поставянето на диагноза “злокачествена билиарна стриктура” трите метода са сравнени по чувствителност, специфичност, точност и негативна предиктивна стойност. За четкова биопсия резултатите са: чувствителност – 5.8%, специфичност – 100%, негативна

предиктивна стойност – 36% и точност – 38.5%. За щипкова биопсия под флуороскопски контрол резултатите са: чувствителност – 29.4%, специфичност – 100%, негативна предиктивна стойност – 42.8% и точност – 53.9%. За биопсия под холангиоскопски контрол резултатите са: чувствителност – 76.5%, специфичност – 100%, негативна предиктивна стойност – 69.2% и точност – 84.6%. При сравняване на трите методики биопсия под холангиоскопски контрол показва значимо по-добра чувствителност в сравнение с четкова цитология ( $p < 0.0001$ ) и биопсия под флуороскопски контрол ( $p = 0.0215$ ).

В ретроспективно мултицентрично кохортно проучване на *Sekine K, et al.* от 2021 г. са проучени общо 59 пациенти (от ноември 2013 г. до февруари 2020 г.) с билиарни стриктури и подозиран ХК, при които в една сесия са извършени биопсия под холангиоскопски контрол и биопсия под флуороскопски контрол.<sup>4</sup> Сравнени са чувствителност и специфичност на двете методики. Чувствителността на биопсия под холангиоскопски контрол е сходна с тази на биопсия под флуороскопски контрол, съответно 54% (95%СІ 40.4-67.0) и 64% (95% СІ 50.1-75.9) ( $p = 0.416$ ); специфичността на биопсия под холангиоскопски контрол е 100% (95%СІ 70.1-100), а на биопсия под флуороскопски контрол също е 100% (95%СІ 89.3-100%). При комбиниране на двете методики чувствителността се повишава до 80% (95%СІ 67.0- 88.8), като специфичността е 100% (95%СІ 70.1-100). Изчислена е точността на

двете методики: за биопсия под холангиоскопски контрол тя е 61% (95%СІ 48.3-72.4), а за биопсия под флуороскопски контрол – 69.5% (95%СІ 56.9-79.7). При комбиниране на методиките точността се повишава до 83.1% (95%СІ 71.5-90.5). Сравнени са също размер и качеството на взетия материал при двете методики. Средният размер на биопсичния материал, взет под холангиоскопски контрол, е по-малък от този, взет чрез биопсия под флуороскопски контрол ( $0.90 \pm 1.13 \text{ mm}^2$  срещу  $1.77 \pm 2.00 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0.001$ ), като качеството на материала също е по-добро при последния ( $p = 0.006$ ).

Ретроспективно проучване на *Onoyama T, et al.* от 2020 г. изследва диагностичната стойност на форцепс биопсия, взета под холангиоскопски контрол, в сравнение с форцепс биопсия, взета под флуороскопски контрол.<sup>5</sup> Общо 113 пациенти с недетерминирани билиарни стриктури от декември 2011 г. до август 2019 г. са включени в проучването. При 53 пациенти е извършена форцепс биопсия под флуороскопски контрол, а при 60 пациенти – форцепс биопсия под холангиоскопски контрол. От всички пациенти 61 са диагностицирани с екстрахепатален ХК и 52 – с бенигна стриктура. Сравнени са чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност, негативна предиктивна стойност и точност на двете методики по отношение на поставяне на диагноза за екстрахепатален ХК. За форцепс биопсия, взета под флуороскопски контрол, те са съответно 82.4%, 100%, 100%, 82.4% и 90.3%, а за форцепс биопсия, взета под холангиоскопски контрол, са

съотв. 83.3%, 100%, 100%, 81.3% и 90.3%. Не е открита статистически значима разлика в тези параметри при сравняване на двете методики ( $p = 1.000$ ).

В ретроспективно проучване на *Zhu L, et al.* от 2023 г. се сравнява диагностичната стойност на четкова цитология, форцепс биопсия под флуороскопски контрол и холангиоскопска визуална интерпретация и форцепс биопсия под холангиоскопски контрол по отношение на диференциална диагноза на доброкачествени и злокачествени билиарни стриктури.<sup>6</sup> В проучването са включени общо 1002 пациенти – 534 в група с четкова цитология, 412 в група с форцепс биопсия под флуороскопски контрол, 31 в група с холангиоскопска визуална интерпретация и 25 в група с форцепс биопсия под холангиоскопски контрол. От всички пациенти 744 са диагностицирани със злокачествена билиарна стриктура, а от тях 480 са с ХК. По отношение на чувствителност форцепс биопсията под флуороскопски контрол (48.6%) и форцепс биопсията под холангиоскопски контрол (61.5%) показват значимо по-добри резултати срещу четкова цитология (32.0%), а холангиоскопската визуална интерпретация показва най-висока чувствителност в сравнение с останалите методики (100%). По отношение на чувствителността не се наблюдават статистически значими разлики при сравнение на форцепс биопсия под флуороскопски контрол и форцепс биопсия под холангиоскопски контрол. Специфичността при четкова цитология (99.0%), форцепс биопсия под флуороскопски контрол (99.3%) и форцепс биопсия

под холангиоскопски контрол (100%) е по-висока в сравнение с тази при холангиоскопска визуална интерпретация (55.6%), но без статистически значима разлика между трите методики за получаване на патологоанатомичен материал. Точността на форцепс биопсия под флуороскопски контрол (65.3%) и на форцепс биопсия под холангиоскопски контрол (80.0%) е по-висока в сравнение с точността на четкова цитология (44.4%), а точността на форцепс биопсия под холангиоскопски контрол е значимо по-добра в сравнение с холангиоскопска визуална интерпретация (54.8%).

#### **PICO 4.**

Метаанализ от 2021 г. на *Mi J, et al.* сравнява чувствителност и специфичност на ЕРХП с конфокална лазерна ендомикроскопия с биопсия с рутинни методики за диагностика – ЕРХП срещу ендоскопска форцепс биопсия под флуороскопски контрол и/или четкова цитология.<sup>7</sup> Включени са 15 проучвания (12 проспективни и 3 ретроспективни) с общо 750 докладвани недетерминирани лезии на жлъчното дърво. Всичките 18 проучвания докладват точност на конфокална лазерна ендомикроскопия за диагностика на недетерминирани билиарни стриктури. Изнесените данни показват чувствителност и специфичност съотв. 0.88 (95%CI 0.84-0.91) и 0.79 (95 CI 0.74-0.83), с ниска хетерогенност съотв.  $I^2 = 0.0\%$  за чувствителност и  $I^2 = 33.2\%$  за специфичност. Допълнителен критерий за точност е показателят DOR, който комбинира данни за чувствителност и специфичност и е равен на

позитивна предиктивна стойност (PLR), разделена на негативна предиктивна стойност (NLR); по-висока стойност означава, че тестът има по-добри диагностични качества. Стойностите на трите показателя са съотв. PLR – 3.67 (95%CI 3.02-4.45), NLR – 0.18 (95%CI 0.14- 0.24) и DOR – 24.63 (95%CI 15.76-38.48), като за всички стойности показателят  $I^2 = 0$ , което определя ниска хетерогенност. Шестнадесет проучвания в метаанализа с общо 784 пациенти разглеждат рутинните диагностични методи при ЕРХП за недетерминирана билиарна стриктура – ендоскопска форцепсна биопсия под флуороскопски контрол и четкова цитология; проучванията, разглеждащи

само ендоскопската щипкова биопсия, са 9, 4 разглеждат само четковата биопсия, а комбинация от двете методики е разгледана в 3 проучвания. Изнесените данни докладват чувствителност и специфичност съотв. 0.54 (95%CI 0.49-0.59) и 0.96 (95%CI 0.94-0.98). Установява се значима хетерогенност по отношение на чувствителност и специфичност, съотв.  $I^2 = 78.9\%$  и  $I^2 = 73.7\%$ . Стойностите на PLR, NLR и DOR са съотв. 5.84 (95%CI 2.21-15.43), 0.57 (95%CI 0.44-0.59) и 11.31 (95%CI 3.90-32.82). За оценка на хетерогенността стойностите са: за PLR –  $I^2 = 78.5\%$ , за NLR –  $I^2 = 75.2\%$  и за DOR –  $I^2 = 67.2\%$ , определящи висока хетерогенност.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА****PICO 1**

За диагностика на холангиокарцином при недетерминирани билиарни стриктури клиницистите трябва да извършват ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография с комбиниране на четкова цитология и щипкова биопсия под флуороскопски контрол с цел повишаване на диагностичната стойност [умерено качество на доказателства].

**PICO 2**

За диагностика на холангиокарцином при пациенти с недетерминирани билиарни стриктури клиницистите трябва да предпочитат извършване на дигитална холангиоскопия с щипкова биопсия пред стандартна ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография с четкова цитология с цел по-висока диагностична стойност [ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 3**

При недетерминирани билиарни стриктури клиницистите биха могли да препоръчват комбиниране на холангиоскопия за визуална оценка и таргетна щипкова биопсия под холангиоскопски контрол с щипкова биопсия под флуороскопски контрол с цел повишаване на диагностична чувствителност и точност [ниско качество на доказателства].

**PICO 4**

При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури клиницистите биха могли да предпочитат извършване на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография с конфокална лазерна ендомикроскопия и биопсия пред ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография и пред стандартни рутинни диагностични методи (ендоскопска щипкова биопсия и четкова цитология) поради по-висока диагностична чувствителност за холангиокарцином [умерено качество на доказателства].



- *При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури, установени чрез различни образни методики (компютър-томография, магнитнорезонансна томография и/или магнитнорезонансна холангиография), клиницистите трябва да насочват пациентите към специализирани центрове за извършване на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография с цел морфологична верификация на стриктурата и последващо клинично поведение.*
- *При пациенти с недетерминирани билиарни стриктури гастроентеролозите трябва да комбинират различни техники с цел повишаване на диагностичната стойност.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (1): 168-76. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017
2. Gerges C, Beyna T, Tang RSY, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP- guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91 (5): 1105-1113. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.11.025>

3. Draganov P, Chauhan S, Wagh MS, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: A prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75 (2): 347-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.09.020>
4. Sekine K, Yasuda I, Doi S, et al. Peroral cholangioscopy-guided targeted biopsy versus conventional endoscopic transpapillary forceps biopsy for biliary stricture with suspected bile duct cancer. *J Clin Med* 2022; 11: 289. <https://doi.org/10.3390/jcm11020289>
5. Onoyama T, Hamamoto W, Sakamoto Y, et al. Peroral cholangioscopy-guided forceps biopsy versus fluoroscopy-guided forceps biopsy for extrahepatic biliary lesions. *JGH Open* 2020; 4 (6): 1119-1127. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12403>
6. Zhu L, Huang Z-Q, Wang Z-W, et al. A comparative study on the application of different endoscopic diagnostic methods in the differential diagnosis of benign and malignant bile duct strictures. *Front Med* 2023; 10: 1143978. doi: 10.3389/fmed.2023.1143978
7. Mi J, Han X, Wang R, et al. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and tissue sampling by endoscopic retrograde cholangiopancreatography in indeterminate biliary strictures: A meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 7257. doi: 10.1038/s41598-022-11385-4

## 2. 3. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2. 3. 1. МУЛТИФАЗОВА КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ/МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ

*Марин ПЕНКОВ, Пламен ГЕЦОВ, Десислава ВИДЕВА*

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

**PICO 1.** При всички типове холангиокарцином (ХК) контраст-усилена мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) демонстрират ли сравнима ефективност за стадиране?

**PICO 2.** При пациенти с интрахепатален холангиокарцином (иХК) приложение на МРТ, сравнена с други образни методи, демонстрира ли превъзходство за диагностична точност (чувствителност и специфичност)?

**PICO 3.** При пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК) приложение на МРТ и МДКТ демонстрират ли сравнима диагностична точност (чувствителност и специфичност)?

**PICO 4.** При пациенти с пХК приложение на МРТ и КТ демонстрират ли сравнима ефективност за определяне на резектабилност?

**PICO 5.** При ХК приложение на радиомика (radiomics) модели демонстрира ли полза за диагностика и лечебно планиране?

**PICO 6.** При пациенти с чернодробен тумор използване на МРТ-характеристики демонстрират ли информативност за диференциация на интрахепатален ХК (иХК) от хепатоцелуларен карцином (ХЦК)?

**PICO 7.** При пациенти с първичен склерозиращ холангит (ПСХ) МРТ с МРХПГ демонстрира ли оптимална диагностична стойност за ХК?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

Систематичен преглед и метаанализ на *Zhang H, et al.*, обхващащ 16 про-

учвания, изследва възможностите на компютър-томография (КТ), МРТ с магнитнорезонансна холангиопанкреатография (МРХПГ) и ПЕТ/КТ за оцен-



ка на резектабилност на перихилусен ХК (пХК).<sup>1</sup> Оценката на публикациите показва високо качество, вариращо от 10 до 12, със среден резултат 11. Липсва значима хетерогенност на диагностичните резултати за КТ, МРТ и МРХПГ изследванията (за чувствителност съотв.  $I^2 = 40.5\%$  и  $47.8\%$ ; за специфичност съотв.  $I^2 = 33.1\%$  и  $0.0\%$ ), докато специфичността на ПЕТ/КТ изследванията (за специфичност  $I^2 = 52.4\%$ ; за чувствителност  $I^2 = 0\%$ ) показват умерена хетерогенност. Избран е модел с фиксирани ефекти за КТ и МРТ и модел на произволни ефекти за ПЕТ/КТ. Обединените чувствителност и специфичност за КТ са  $95\%$  ( $95\%CI$  91-97) и  $69\%$  ( $95\%CI$  63-75) срещу  $94\%$  ( $95\%CI$  90-97) и  $71\%$  ( $95\%CI$  60- 81) за МРТ с МРХПГ. Метаанализът показва, че МРТ има сборна чувствителност и специфичност, сравнима като цяло с КТ за оценка на резектабилност на пХК. Заключениеето на авторите е, че МРТ с МРХПГ може да се използва като алтернативна на КТ техника. *J. Yoo, et al.* изследват 214 пациенти, за да съпоставят възможностите на контраст- усилена КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ.<sup>5</sup> При оценка на резектабилност на високостепенни дисплазии за R1- резекция не се наблюдават разлики между КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ в сборната AUC  $-0.753$  ( $95\%CI$  0.697- 0.808) срещу  $0.767$  ( $0.720$ - $0.814$ ), за чувствителност –  $84.7\%$  срещу  $90.3\%$ , за специфичност –  $52.6\%$  срещу  $51.4\%$  и за позитивна предсказваща стойност (PPV) –  $64.6\%$  срещу  $65.4\%$  ( $p > 0.05$  за всички). Обобщената негативна предсказваща стойност (NPV) на контраст-усилена МРТ с МРХПГ е значимо по-висока от

тази на контраст-усилена КТ –  $83.8\%$  срещу  $77.2\%$  ( $p = 0.033$ ). При наличие на инвазивен карцином за R1-резекция не наблюдават значими разлики между КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ в сборната AUC –  $0.796$  ( $0.743$ - $0.848$ ) срещу  $0.791$  ( $0.743$ - $0.839$ ), за чувствителност –  $85.3\%$  срещу  $89.7\%$ , за специфичност –  $60.0\%$  срещу  $58.1\%$ , за PPV –  $74.6\%$  срещу  $74.7\%$  и за NPV –  $74.7\%$  срещу  $80.4\%$  ( $p > 0.05$  за всички).<sup>2</sup> За определяне на R0-резектабилност комбиниран анализ на контраст-усилена КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ води до значимо по-висока сборна AUC отколкото на самостоятелна КТ –  $0.798$  ( $0.754$ - $0.841$ ) срещу  $0.753$  ( $0.697$ - $0.808$ ), ( $p = 0.014$ ).<sup>3</sup> Комбинираният набор от изображения показва значимо по-високи сборни PPV и NPV от тези на самостоятелен анализ на контраст-усилена КТ – PPV:  $68.0\%$  срещу  $64.6\%$ , NPV:  $90.0\%$  срещу  $77.2\%$  ( $p < 0.001$  и за двете). При пациенти с пХК анализите на подгрупи разкриват, че комбинираният набор от изображения има значимо по-високи PPV и NPV от тези на самостоятелна КТ ( $p < 0.001$  и за двете). При пациенти с дистален ХК (дХК) комбинираният анализ на изображения има значимо по-висока NPV от тази на самостоятелна контраст-усилена КТ ( $p = 0.011$ ). За оценка на съдова инвазия при използване само на критерии “калъф” (циркумферентно обхващане на съда) обединената точност на КТ и МРТ с МРХПГ е съотв.  $88.2$ - $97.8\%$  и  $85.1$ -  $97.2\%$ , без значима разлика ( $p > 0.05$  за всички).<sup>7</sup> Ако се анализират заедно белези за стенодопирност и за циркумферентно обхващане, като белези за съдова инвазия, общата точност

на КТ и контраст-усилена МРТ с MRCP е съотв. 63.7-96.2% и 63.2-95.7%, без значима разлика ( $p > 0.05$  за всички). Заключение от проучването е, че КТ и контрастно усилена МРТ с МРХПГ не се различават достоверно по своята АUC, чувствителност и специфичност за стадиране на екстрахепатален ХК. Добавянето на контрастно усилване МРТ с МРХПГ повишава диагностичната ефективност на КТ.

#### **PICO 2.**

Метаанализ на *Huang X, et al.* от 2020 г., включващ 32 проучвания с 1626 пациенти, установява, че за Т-стадиране сборната чувствителност и специфичност на МРТ е съотв. 0.90 (95%CI 0.86-0.93,  $p = 0.17$ ,  $I^2 = 26.15\%$ ) и 0.84 (95%CI 0.73- 0.91,  $p = 0.00$ ,  $I^2 = 84.85\%$ ).<sup>9</sup> Общата чувствителност и специфичност на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е съотв. 0.91 (95%CI 0.83-0.95,  $p = 0.00$ ,  $I^2 = 82.00\%$ ) и 0.85 (95%CI 0.64-0-95,  $p = 0.00$ ,  $I^2 = 76.80\%$ ). За N-стадиране сборната чувствителност и специфичност на МРТ е съотв. 0.64 (95%CI 0.52-0.74,  $p = 0.15$ ,  $I^2 = 40.65\%$ ) и 0.69 (95%CI 0.51-0.87,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 72.85\%$ ). За сравнение общата чувствителност и специфичност на ПЕТ/КТ е съотв. 0.52 (95%CI 0.37-0.66,  $p = 0.00$ ,  $I^2 = 74.21\%$ ) и 0.92 (95%CI 0.79-0.97,  $p = 0.00$ ,  $I^2 = 82.16\%$ ). За M-стадиране сборната чувствителност и специфичност на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е съотв. 0.56 (95%CI 0.42-0.69,  $p = 0.84$ ,  $I^2 = 0.00\%$ ) и 0.95 (95%CI 0.91-0.97,  $p = 0.37$ ,  $I^2 = 6.97\%$ ). Анализът показва, че и двата образни метода осигуряват оптимална диагностична точност за Т-стадий, без значими разлики между тях. За N-

стадиране откриването на вторична дисеминация в лимфни възли на иХК и екстрахепатален ХК все още е ограничена при МРТ- и ПЕТ/КТ-изследвания. Независимо от това, <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ може да се използва за потвърждаване на метастатични лимфни възли, докато отрицателният резултат може да не изключва метастази. Прилагане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ има ниска чувствителност и висока специфичност за откриване на далечни метастази.

*Kim Y, et al.* през 2021 г. публикуват ретроспективно многоцентрово, кохортно проучване, включващо 334 пациенти.<sup>2</sup> Резултатите установяват значимо по-висока чувствителност на МРТ от тази на МДКТ за откриване на T1b или по- високи стадии – съотв. 91.0% срещу 80.5% ( $p < 0.001$ ), за T2 или по-високи стадии – съотв. 89.1% срещу 73.8% ( $p < 0.001$ ) и за T3 или T4 стадий – съотв. 77.8% срещу 58.0% ( $p < 0.001$ ). Методът на МРТ е с по-висока чувствителност за идентифициране на множество тумори в сравнение с МДКТ – съотв. 66.7% срещу 50.0% ( $p = 0.026$ ), без значима разлика за специфичност – съотв. 78.1% срещу 80.1% ( $p = 0.342$ ). Чувствителността е сравнима между МДКТ и МРТ при тумори с размер по-голям от 5 cm (T1b за единичен тумор) и екстрахепатална органна инвазия (T4). Чувствителността на МДКТ и МРТ не се различават за N стадий – съотв. 65.0% срещу 64.0% ( $p = 0.808$ ), но специфичността на МДКТ е достоверно по-висока от тази на МРТ – съотв. 80.7% срещу 72.9% ( $p = 0.001$ ) при използване на съставен референтен стандарт. Прилагане на МРТ показва превъзхождаща чувствителност спрямо

МДКТ за диагностициране на стадии Т2 и Т3, особено при множество тумори. От друга страна, МДКТ и МРТ демонстрират сравнима чувствителност за N-стадиране, но МДКТ е с по-висока специфичност от МРТ.

### РІСО 3.

Систематичен преглед с метаанализ на *Ruys AT, et al.* от 2012 г., включващ 448 пациенти с пХК (16 статии), оценява МДКТ, МРТ, ултразвук и ПЕТ/КТ.<sup>10</sup> Установява се 86% точност при МДКТ за дукталното ангажиране на тумора. Чувствителност и специфичност на МДКТ при оценяване на ангажиране на портална вена са съотв. 89% и 92%, на хепатална артерия – 83% и 93% и на лимфни възли – 61% и 88%. Изследванията за диагностична точност на МДКТ, МРТ, ултразвук и ПЕТ/КТ при стадиране на пХК са оскъдни и имат умерено качество. Данните се отнасят предимно за МДКТ, която има приемлива точност за оценка на дуктално ангажиране, както и това на портална вена и хепатална артерия, но ниска чувствителност при определяне на статус на лимфни възли.

При ретроспективно проучване на *Cho et al.* от 2007 г. се установява 64.3% чувствителност за МДКТ и 71.4% за МРХПГ при оперирани пациенти ( $p = 0.93$ ) и съотв. 73.7% и 94.7% при неоперирани ( $p = 0.58$ ).<sup>3</sup> В друго ретроспективно проучване на *Kim et al.* от 2010 г. се установява точност при определяне на типа по класификацията на *Bismuth-Corlett* съотв. 80% при МДКТ и 84.2% при МРХ.<sup>2</sup> Двете проучвания съобщават само за точност

при определяне на дуктално туморно ангажиране и не проследяват други стадиращи параметри (съдово ангажиране и вторично ангажирани лимфни възли).

Систематичен преглед с метаанализ на *Zhang H, et al.* за оценка на резектабилност на пХК установява, че МДКТ демонстрира най-висока сборна чувствителност – 95% (95%CI 91-97,  $p = 0.57$ ,  $I^2 = 40.5\%$ ), докато ПЕТ/КТ има най-висока сборна специфичност – 81% (95%CI 69-90,  $p = 0.39$ ,  $I^2 = 52.4\%$ ).<sup>1</sup> Методът на МДКТ е най-често използван подход за оценка на резектабилност при пХК с добра чувствителност и специфичност. От друга страна, методът на МРТ е сравним с МДКТ и може да се използва като алтернативна техника за изобразяване ( $p > 0.05$ ). Приложение на ПЕТ/КТ е най-добра техника за откриване на лимфни възли и далечни метастази при пХК, но не е активно приложим при определяне на локална резектабилност.

### РІСО 4.

Систематичен преглед с метаанализ на *Zhang H, et al.* за оценка на резектабилност на пХК установява, че МДКТ демонстрира най-висока сборна чувствителност – 95% (95%CI 91-97,  $p = 0.57$ ,  $I^2 = 40.5\%$ ), докато ПЕТ/КТ има най-висока сборна специфичност – 81% (95%CI 69-90,  $p = 0.39$ ,  $I^2 = 52.4\%$ ).<sup>1</sup> Методът на МДКТ е най-често използван подход за оценка на резектабилност при пХК с добра чувствителност и специфичност. От друга

страна, методът на МРТ е сравним с МДКТ и може да се използва като алтернативна техника за изобразяване ( $p > 0.05$ ). Приложение на ПЕТ/КТ е най-добра техника за откриване на лимфни възли и далечни метастази при пХК, но не е активно приложим при определяне на локална резектабилност.

*J. Yoo et al.* изследват 214 пациенти, за да съпоставят възможностите на контраст-усилена КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ.<sup>5</sup> При оценка на резектабилност на високостепенни дисплазии за R1-резекция не се наблюдават разлики между КТ и контрастно усилена МРТ с МРХПГ за показателя на сборна AUC: -0,753 (95%CI 0.697-0.808) срещу 0.767 (95%CI 0.720-0.814), за чувствителност (84.7% срещу 90.3%), за специфичност (52.6% срещу 51.4%) и за PPV (64.6% срещу 65.4%) ( $p > 0.05$  за всички). Обобщената NPV на контраст-усилена МРТ с МРХПГ е значимо по-висока от тази на контраст-усилена КТ (83.8% срещу 77.2%,  $p = 0.033$ ). При наличие на инвазивен карцином за R1-резекция не се наблюдават достоверни разлики между КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ за сборна AUC: 0.796 (95%CI 0.743-0.848) срещу 0.791 (95%CI 0.743-0.839), за чувствителност (85.3% срещу 89.7%), за специфичност (60.0% срещу 58.1%), за PPV (74.6% срещу 74.7%) и за NPV (74.7% срещу 80.4%) ( $p > 0.05$  за всички). За определяне на R0-резектабилност комбинираният анализ на контраст-усилена КТ и контраст-усилена МРТ с МРХПГ води до значимо по-висока сборна AUC отколкото

самостоятелна КТ: 0.798 (95%CI 0.754-0.841) срещу 0.753 (0.697-0.808) ( $p = 0.014$ ). Комбиниран набор от изображения показва достоверно по-високи сборни PPV и NPV от тези на самостоятелен анализ на контраст-усилена КТ: PPV – 68.0% срещу 64.6% и NPV – 90.0% срещу 77.2% ( $p < 0.001$  и за двете). При пациенти с пХК подгрупов анализ разкрива, че комбиниран набор от изображения има значимо по-високи PPV и NPV от тези на самостоятелна КТ ( $p < 0.001$  и за двете). При пациенти с дистален ХК комбиниран анализ на изображения има значимо по-висока NPV от тази на самостоятелна КТ ( $p = 0.011$ ). При оценка на съдова инвазия с използване само на критерии “калъф” (циркумферентно обхващане на съда) обединената точност на КТ и МРТ с МРХПГ е без значима разлика, съответно 88.2- 97.8% и 85.1-97.2% ( $p > 0.05$  за всички). Ако се анализират заедно белези за стенодопирност и за циркумферентно обхващане, като белези за съдова инвазия, общата точност на КТ и МРТ с МРХПГ е без значима разлика, съответно 63.7- 96.2% и 63.2-95.7% ( $p > 0.05$  за всички).

#### **PICO 5.**

Метаанализ с включени 7 изпитвания с 977 пациенти демонстрира обединена чувствителност, специфичност и AUC съответно 83% (95%CI 77-88), 78% (95%CI 71-84) и 0.88 (95%CI 0.85-0.90).<sup>8</sup> Наблюдава се съществена хетерогенност сред включените проучвания ( $I^2 = 80\%$ , 95%CI 58-100). Не се наблюдава прагов ефект. Метарегресия показва, че локализацията на тумора допринася

за хетерогенност на анализа за специфичност ( $p < 0.05$ ). Методите за изобразяване, броят на пациентите, комбинираните клинични фактори, мястото на тумора, моделът, популацията и публикуваната година играят роля за хетерогенност на анализа на чувствителност ( $p < 0.05$ ). Подгрупов анализ разкрива, че базираната на МРТ радиомиксна методика има по-висока обединена чувствителност от контрастна КТ, докато резултатът за обединена специфичност е обратен.

**PICO 6.**

В систематичен преглед с метаанализ на *You MW, et al.* от 2019 г. са включени 1370 пациенти с ХЦК и 687 пациенти с иХК, участващи в 14 проучвания.<sup>5</sup> Представени са 15 МРТ-характеристики, като 11 от тях са информативни за разграничаване на ХЦК от иХК. Селектирани са 5 МРТ-характеристики, разграничаващи за ХЦК: контрастираща се капсула, дифузно артериално контрастиране, отмиване в портовонозната фаза на контрастиране, конвенционално отмиване и интратуморно съдържание на мазнина. От тях тези с DOR ( $> 20$ ) са: наличие на контрастираща се капсула (34; 95%CI 5-215) и интратуморно съдържание на мазнина (23; 95%CI 4-85). Разграничаващи МРТ-характеристики за иХК са 6: ретракция на чернодробна капсула, периферно артериално контрастиране, прогресивно контрастиране, таргетоиден образ при DWI-образи и в хепатобилиарна фаза на контрастиране и дилатация на жлъчни пътища. От тях тези с DOR ( $> 20$ ) са:

периферно артериално контрастиране (24; 95%CI 8-73) и таргетоиден образ в хепатобилиарна фаза на контрастиране (29; 95%CI 3-261).

**PICO 7.**

В метаанализ на *Satiya J, et al.* се проучва диагностичната ефективност на МРТ за ХК при ПСХ.<sup>6</sup> В окончателния анализ са включени 8 проучвания, с общо 846 пациенти с чернодробно заболяване от 5 страни, от които 531 са с ПСХ и всички са изследвани с МРТ с МРХПГ. Включени са 3 серии от случаи, 2 проучвания на случай-контрола, 2 на ретроспективни кохорти и едно проспективно изпитване. Рискът от отклонение, измерен със скала Newcastle-Ottawa, варира от 4 до 6 точки. Повечето проучвания са загубили точки поради ограничена представителност на общата популация на ПСХ, непълни подробности в методи или липса на описание на основни характеристики на пациента.

Показателят  $I^2$  за модела е 99.6%. Проучването показва, че МРТ с МРХПГ има специфичност близо до 100%, като е докладван само един фалшиво положителен случай в литературата. Чувствителността е 98.9%, само с 3 фалшиво-отрицателни резултата. Въпреки че констатациите са значително ограничени от първичните проучвания (ретроспективен дизайн, пристрастие в селекцията и липса на последващи действия), те предполагат скрининг на пациентите с ПСХ чрез МРТ с МРХПГ като уместна стратегия, която заслужава строга оценка в проспективни проучвания. Периодичните

МРТ с МРХПГ имат потенциал за намаляване на високата смъртност.

*Eaton J, et al.* осъществяват многоцентрово рандомизирано и контролирано проучване на 266 възрастни с ПСХ и установяват ХК при 120 случая, които са изследвани с ултразвук и МРТ с МРХПГ на 3 месеца.<sup>7</sup> Изображенията са анализирани отново от радиолози, които са заслепени за клиничната информация. Методът на МРТ демонстрира по-висока AUC в сравнение с ултразвук за откриване на ХК: 0.87 срещу 0.70 за цялата кохорта, 0.81 срещу 0.59 при безсимптомни пациенти и 0.88 срещу 0.71 при посочени за протокола за трансплантация на ХК. Липсата на симптоми при диагностициране на ХК се

свързва с подобрени 5-годишни резултати, включително обща преживяемост (ОП) (82% срещу 46%,  $p < 0.01$ ) и преживяемост без рецидив (ГБР) след чернодробна трансплантация (89% срещу 65%,  $p = 0.04$ ). Сред тези с безсимптомно ХК ранно откриване чрез МРТ с МРХПГ в сравнение с ултразвук е свързано с намаляване както на смъртността (HR 0.10; 95%CI 0.01-0.96), така и на прогресията на ХК след включване в списъка за трансплантация (HR 0.10; 95%CI 0.01-0.90). Тези ползи продължават сред пациенти с годишен мониторинг при ПСХ за повече от една година преди диагностициране на ХК.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### РІСО 1

При всички типове холангиокарцином клиницистите трябва да извършват контраст-усилена мултидетекторна компютър-томография на корем, малък таз и гръден кош с цел стадиране на първичен тумор и оценка на локален съдов статус [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 2

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да използват със сравнима диагностична точност контраст-усилена магнитнорезонансна томография и мултидетекторна компютър-томография за стадиране на първичен тумор и идентифициране на сателитни/интрахепатални метастази [умерено качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<p><b>PICO 3</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином клиницистите трябва да използват със сравнима диагностична точност магнитнорезонансна томография и магнитнорезонансна холангиопанкреатография с цел стадиране на първичния тумор, очертаване на степен на жлъчно засягане и локален съдов статус [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 4</b> При невъзможност за компютър-томографско определяне на R0-резектабилност при пациенти с екстрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат допълнително осъществяване на контраст-усилена магнитнорезонансна томография с холангиопанкреатография [умерено качество на доказателствата].</p> <p><b>PICO 7</b> При проследяване на пациенти с първичен склерозиращ холангит клиницистите трябва да прилагат магнитнорезонансна томография с холангиопанкреатография за ранна диагностика на холангиокарцином [умерено качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>PICO 4</b> За определяне на резектабилност при перихилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат контраст-усилена магнитнорезонансна томография с холангиопанкреатография като допълнение на компютър-томография [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 5</b> При холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат радиомика само в рамките на клинични изпитвания [ниско качество на доказателства].</p>

**СЛАБА**

**PICO 6**

При чернодробни тумори клиницистите биха могли да използват магнитнорезонансна томография за диференциране на хепатоцелуларен от интрахепатален холангиокарцином [ниско качество на доказателства].



- *Компютър-томография с интравенозно контрастно усилване трябва да се извършва при всички случаи на съмнение за холангиокарцином като първоначален стандартен образен метод.*
- *Основно предимство на компютър-томографията с интравенозно контрастно усилване е отлична пространствена разделителна способност, осигуряваща цялостна оценка на първичен тумор и локален съдов статус.*
- *За адекватно T-стадиране при маса-формиращ интрахепатален холангиокарцином трябва да бъде използвана магнитнорезонансна томография.*
- *При пациенти с първичен склерозиращ холангит магнитнорезонансна холангиопанкреатография е метод на избор за ранна детекция на холангиокарцином в хода на проследяване на основното заболяване.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 497942. doi: 10.1155/2015/497942
2. Kim HM, Park JY, Kim KS, et al. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (2): 286-292. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05944.x
3. Cho ES, Park, MS, Yu, JS, et al. Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma. *JCAT* 2007; 31 (1): 72-78. doi: 10.1097/01.rct.0000230013.2
4. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mohammadzadeh M, Yousefi B, et al. 53BP1: A key player of DNA damage response with critical functions in cancer. *J Comp Assis Tomography* 2024; 48 (2): 184-193. doi: 10.1097/RCT.0000000000001557



5. You MW, Yun SJ. Differentiating between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced MRI features: A systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2019; 74 (5): 406.e9-406.e18. doi: 10.1016/j.crad.2018.12.016. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30704667
6. Satiya J, Mousa O, Gupta K, et al. Diagnostic yield of magnetic resonance imaging for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: A meta-analysis. *Clin Exper Hepatol* 2020; 6 (1): 35-41 doi: 10.5114/ceh.2020.93054
7. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi, et al. Early cholangiocarcinoma detection with magnetic resonance imaging versus ultrasound in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2021; 73 (5): 1868-1881 doi: 10.1002/hep.31575
8. Cannella R, Vernuccio F, Klontzas ME, et al. Systematic review with radiomics quality score of cholangiocarcinoma: An EuSoMII Radiomics Auditing Group Initiative. *Insights Imaging* 2023; 14 (1): 21. doi: 10.1186/s13244-023-01365-1. PMID: 36720726; PMCID: PMC9889586
9. Huang X, Yang J, Li J, Xiong Y. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fluodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (35): e20932. doi: 10.1097/MD.00000000000020932
10. Ruys AT, Van Beem BE, Engelbrecht MRW, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85 (1017): 1255-1262. doi: 10.1259/bjr/88405305

## 2. 3. 2. ХИБРИДНО ФУНКЦИОНАЛНО ПЕТ/КТ-ИЗСЛЕДВАНЕ

### 2. 3. 2. 1. ПЕТ/КТ ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Лидия ЧАВДАРОВА, Елена ПИПЕРКОВА, Ирена КОСТАДИНОВА

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

**PICO 1.** При пациенти с интрахепатален холангиокарцином (иХК) провеждане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционалните образни методи за детекция на първичен тумор, стадиране и рестадиране?

**PICO 2.** При пациенти с иХК провеждане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за оценка на прогноза, насочване на терапия и проследяване на нейния ефект?

**PICO 3.** При пациенти с иХК радиофармацевтиктът <sup>68</sup>Ga-FAPI демонстрира ли предимство пред <sup>18</sup>F-FDG за визуализация на първичен тумор и метастатична болест?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### PICO 1.

Метаанализ на *Annunziata et al.* върху 1232 пациенти от 23 проучвания показва зависимост на възможността за детекция на първичния тумор от конкретната му локализация.<sup>1</sup> Въпреки общата статистическа нехомогенност на включените проучвания ( $I^2 = 63.7\%$ ), в проведенния подгрупов анализ на пациенти с иХК стойностите за чувствителност (9 проучвания) и специфичност (5 проучвания) на база пациент са съотв. 91-100% и 80-100% (HR

95; 95%CI 91-98 и HR 83; 95%CI 64-94;  $I^2 = 0\%$ ).

В друг систематичен преглед с метаанализ на *Lamarca et al.* върху 2125 пациенти с тумори на жлъчни пътища от 47 подбрани проучвания се установява чувствителност и специфичност на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за диагностика на първичен тумор съотв. 91.7% (95% CI 89.8-93.2) и 51.3% (95% CI 46.4-56.2) (AUC 0.8668).<sup>2</sup>

В ретроспективно проучване на *Sabaté-Llobera et al.* иХК показва значимо по-висока FDG-метаболитна активност спрямо екстрахепатални форми

( $p = 0.006$  за SUVmax;  $p = 0.002$  за TLR).<sup>3</sup> В ретроспективно проучване върху 90 пациенти с иХК ПЕТ/КТ показва по-висока точност от компютър-томография/магнитнорезонансна томография (КТ/ МРТ) за определяне на Т-стадий – съотв. 68/90 срещу 47/90, срещу 51/90 ( $p < 0.05$ ).<sup>4</sup> В ретроспективно проучване на *Ferrone et al.* са докладвани възможностите на метода за значителна промяна на терапевтичния план при 29.7% от пациентите.<sup>5</sup>

В систематичен преглед с метаанализ на *Lamarca et al.* върху 2125 пациенти за оценка на статус на лимфни възли (ЛВ) ПЕТ/КТ показва висока чувствителност от 88.4% (95%CI 82.6-92.8) и по-ниска специфичност от 69.1% (95%CI 63.8-74.1) (AUC 0.8519).<sup>2</sup> За диагностика на далечни метастази чувствителността на ПЕТ/КТ е 85.4% (95%CI 79.5-90.2), а специфичността е 89.7% (95%CI 86.0-92.7) (AUC 0.9253). За диагностика на рецидив се установява съотв. чувствителност от 90.1% (95%CI 84.4-94.3) и специфичност от 83.5% (95%CI 74.4-90.4) (AUC 0.9592) с обща промяна на терапевтичния план в 15% (95%CI 11-20) и с определяне на по-висок стадий в 78% от пациентите. Авторите заключават, че<sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ следва да бъде включен в стандартния диагностичен план основно за детекция на метастатични ЛВ, далечни метастази и съмнение за рецидив.

В друг метаанализ на *Hu et al.* се оценява диагностично съотношение на шансовете (DOR) за възможности на ПЕТ/КТ за предсказване на първичен ХК, метастатични ЛВ и далечни метастази.<sup>6</sup> В субгрупов анализ по тумор-

на локализация се установява по-висока точност на метода при детекция на интрахепатални (DOR 54.44; 95%CI 13.44-220.49) срещу екстрахепатални тумори (DOR 2.55; 95%CI 0.71-9.20). Общият показател DOR за детекция на метастатични ЛВ от 10 проучвания е 11.34 (95%CI 4.79-26.80) с умерена хетерогенност (Cochran Q = 15.14,  $p = 0.0872$ ,  $I^2 = 40.5\%$ , площ под SROC крива 0.8584, SE = 0.0729). Авторите заключават, че ПЕТ/КТ може да се счита за точен метод за детекция на първичен иХК, метастатични ЛВ и далечни метастази.

В трети метаанализ върху 32 проучвания с 1626 пациенти с ХК се сравняват възможностите на МРТ спрямо ПЕТ/КТ.<sup>7</sup> Авторите установяват, че двете модалности имат сходна диагностична точност по отношение на Т-стадий: чувствителност/специфичност за МРТ са съотв. 0.90 (95%CI 0.86-0.93) и 0.84 (95%CI 0.73-0.91), за<sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ са съотв. 0.91 (95%CI 0.83-0.95) и 0.85 (95%CI 0.64-0.95) и следва да бъдат прилагани според наличността и клиничната практика в даден център. Относно N-стадий двата метода са със сравнимо по-ниски резултати, но с по-висока специфичност за ПЕТ/КТ: чувствителност/специфичност за МРТ са съотв. 0.64 (95%CI 0.52-0.74) и 0.69 (95%CI 0.51- 0.87), а за ПЕТ/КТ са съотв. 0.52 (95%CI 0.37-0.66) и 0.92 (95%CI 0.79-0.97). За М-стадий ПЕТ/КТ показва ниска чувствителност при висока специфичност, съотв. 0.56 (95%CI 0.42-0.69) и 0.95 (95%CI 0.91-0.97). Субгрупов анализ установява, че патологичният тип

(екстрахепатален срещу перихилусен/интрахепатален ХК), страната на произход (Азия срещу не-Азия) и типа МРТ (1.5Т срещу 3.0Т) са потенциални причини за хетерогенност. Фанъл-тестът не показва съществени отклонения, т.е. без прагов ефект.

В систематичен преглед, включващ 9 проучвания върху ХК, се установява висока чувствителност на ПЕТ/КТ за детекция на метастатични АВ – 89-100%.<sup>8</sup> Авторите не намират значима роля на метода за детекция на сателитни чернодробни лезии. По отношение на М-стадий и суспекция за рецидив мястото на ПЕТ/КТ се определя като допълващо КТ/МРТ при неясни/суспектни находки, които биха променили терапевтичния подход. Не е посочен анализ за хетерогенност.

Проспективно проучване на *Kim et al.* върху 123 пациенти сравнява ПЕТ/КТ с билиарна динамична КТ и магнитнорезонансна холангиопанкреатография (МРТ/ХПГ) и установява по-висока точност на ПЕТ/КТ при определяне на N- (75.9% срещу 60.9%,  $p = 0.004$ ) и М-стадий (88.3% срещу 78.7%,  $p = 0.004$ ).<sup>9</sup> В същото проучване ПЕТ/КТ допринася за по-точно определяне на резектабилност на първичния тумор спрямо КТ/МРТ при 15.9% от изследваните пациенти. В ретроспективно проучване на *Lee et al.* се установяват сходни данни за промяна в терапевтичния план на базата на ПЕТ/КТ – при 18.2% от болните.<sup>10</sup> В проучване върху 660 пациенти с иХК прилагане на ПЕТ/КТ подобрява диагностичната точност за предоперативно стадиране съответно от 60.1% на 71.8% ( $p <$

0.001) и модифицира лечебния план при 5.8% от пациентите.<sup>11</sup> В ретроспективно проучване на *Nishioka et al.* върху 90 пациенти с иХК методът на ПЕТ/КТ е с по-висока диагностична точност за детекция на ангажирани АВ спрямо КТ/МРТ – съответно 86%/67%/76%.<sup>12</sup> В същото проучване ПЕТ/КТ отстъпва на КТ/МРТ по отношение на диагностициране на по-дребни сателитни лезии, съдова инвазия и ангажиране на жлъчни пътища. Ретроспективно проучване с лезия-базиран анализ установява предимство на ПЕТ/КТ спрямо КТ с контрастно усилване за диагностика на първична и метастатични лезии при ХК – съответно чувствителност/специфичност/PPV/NPV/точност за двата метода от 96.5%, 55.5%, 97.2%, 50.0%, 94.1% и 62.2%, 66.7%, 96.7%, 10.0%, 62.5%. Недостатък на проучването е хетерогенност на популацията.

#### **PICO 2.**

В систематичен преглед с метаанализ на *Lamarca et al.* от 2019 г. за приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ при иХК се заключава, че с включването му в диагностичния алгоритъм променя терапията в 15% от болните (95%CI 11-20), като в болшинството от случаите се визуализират повече метастатични огнища (78%), което покачва стадия на болестта, а високите стойности на SUVmax на първичния тумор при стадираща ПЕТ/КТ се асоциират с лоша прогноза (HR 1.79; 95%CI 1.37-2.33,  $p < 0.001$ ).<sup>2</sup>

В обзор на *Sacks et al.* се подчертава, че резултати от ПЕТ/КТ имат значима роля при избор на адекватна терапия с промяна на лечението от 17-

30% поради детекция на повече неподозирани метастази.<sup>13</sup> В други проучвания се установява промяна в терапевтичния план след прилагане на ПЕТ/КТ в 17% до 81.5% от пациентите, а в 62.8% промените са значими (например преминаване от радикално към палиативно лечение поради визуализация на повече метастази и по-точно определяне на N- и M-статус).<sup>14, 15</sup> Това е от решаващо значение и за прогноза на пациентите, тъй като 5-годишната преживяемост за N1 е само 27%, докато тази при N0 е 50%.<sup>16</sup> В проучване на *Delaby et al.* се установява роля на ПЕТ/МРТ за планиране на лъчелечение (ЛЛ) на новодиагностицирани нерезектабилни тумори с отграничаване на по-голям видим туморен обем и по-голям брой ангажирани ЛВ, като по този начин се оптимизира подлежащият лъчетерапевтичен обем.<sup>17</sup>

Метаанализ на *Zheng et al.* върху 23 проучвания с 1478 пациенти с карциноми на жлъчни пътища оценява прогностичния потенциал на ПЕТ/КТ, като високи SUVmax и TLG корелират значимо с по-лоша обща преживяемост (ОП) (HR 2.07; 95%CI 1.74-2.46,  $p = 0.000$ ,  $I^2 = 13.8\%$ ), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 2.28; 95%CI 1.53-3.41,  $p = 0.000$ ,  $I^2 = 69.5\%$ ,  $p = 0.005$ ) (HR 1.91; 95%CI 1.26-2.90,  $p = 0.002$ ,  $I^2 = 0.0$ ) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 4.34; 95%CI 1.42-13.27,  $p = 0.01$ ). Висока стойност на MTV се асоциира с повишена смъртност (HR 2.04; 95%CI 1.26-3.31,  $p = 0.004$ ) и вероятност за рецидив (HR 3.88; 95%CI 1.25-12.09,  $p = 0.019$ ), а по-висок  $\Delta$ SUVmax е предиктор за по-лоша ОП (HR 1.26; 95%CI 1.06-1.50,  $p = 0.008$ ).<sup>18</sup>

В няколко проучвания се доказва категорична роля на ПЕТ/КТ за определяне на прогноза чрез прилагане на метаболитни количествени параметри (SUVmax, MTV, TLG). Пациенти с SUVmax  $\geq 7.3$  (HR 4.280,  $p = 0.001$ ) и с MTV  $\geq 431.6$  (HR 2.186,  $p = 0.030$ ) показват сигнификантно намалена преживяемост. При резектабилен ХК показателят SUVmax е независим прогностичен маркер по отношение на ПБП и ОП след резекции (съотв.  $p = 0.007$  и  $p = 0.012$ ). Установява се също, че метаболитните маркери имат прогностично значение при предтерапевтично изследване и при болни с неоперабилен иХК, корелирайки с ОП ( $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> *Lin et al.* установяват, че висок индекс тумор/фон е предиктивен за по-лоша ОП (HR 2.17; 95%CI 1.49-3.15,  $p < 0.001$ ) и пациенти със стадираща ПЕТ/КТ са с по-добра ОП от тези без стадиращо изследване (HR 0.74; 95%CI 0.58-0.93,  $p = 0.011$ ).<sup>11</sup> В проспективно проучване на *Park et al.* при пациенти с периферен иХК се коментира прогностичния потенциал на ПЕТ/КТ, като се установява статистически значима зависимост между наличие на ПЕТ/КТ-позитивни ЛВ при стадиране и вероятност за поява на рецидив в рамките на една година ( $p = 0.02$ ), с по-ниски стойности на чувствителност и специфичност за КТ спрямо ПЕТ/КТ – съотв. 20.0% и 86.4% срещу 80.0% и 92.3%.<sup>21</sup> В проучване на *Nanni et al.* върху 45 пациенти с иноперабилен иХК преди трансартериална радиоемболизация (ТАРЕ) показва, че оценяваните параметри SUVmax/MTV/TLG корелират значимо с ОП, съотв. за SUVmax ( $p = 0.010$ ),

за MTV ( $p \leq 0.001$ ) и за TLG ( $p < 0.001$ ).<sup>20</sup> Ретроспективен анализ върху 76 пациенти с иХК разглежда значимостта на полуколичествените метаболитни ПЕТ/КТ-параметри по отношение на техния прогностичен потенциал; демонстрира се сигнификантно по-ниска ОП при по-високи стойности на SUVmax/peak/mean/SUVgluc/TLG gluc с разделителни стойности съотв.  $\geq 7.3$  (HR 4.280,  $p = 0.001$ ),  $\geq 6.5$  (HR 2.33,  $p = 0.02$ ),  $\geq 3.9$  (HR 2.799,  $p = 0.004$ ),  $\geq 8.1$  (HR 2.648,  $p = 0.012$ ) и  $\geq 431.6$  (HR 2.186,  $p = 0.03$ ).<sup>10</sup> В друго ретроспективно проучване на *Ikeno et al.* показателите MTV и TLG са значително по-високи при позитивен KRAS-мутационен статус: разделителна стойност за предикция на KRAS-мутация при MTV 38 (AUC 0.789; 95%CI, 0.581-0.902) с 5-годишна ОП съотв. при високи/ниски стойности от 13.1% срещу 36.7% ( $p = 0.008$ ).<sup>22</sup> Авторите посочват възможност тези параметри да се използват като прогностичен маркер в съчетание с молекулярно профилиране. В актуално ретроспективно проучване при маса-формиращ иХК прилагане на ПЕТ/КТ-радиомика-базирани параметри – мануална срез-по-срез сегментация на първичен тумор (Tumor-VOI) и 5-мм маргинален на тумора регион (Margin-VOI) – са предиктивни за патологичния резултат и показват значим прогностичен потенциал за ОП.<sup>23</sup> Комбинирани клинично-радиомични модели са с по-добри показатели спрямо чисто клиничните (C-index = 0.81 срещу 0.76 за ОП и 0.81 срещу 0.72 за ПБП) и със сходни показатели спрямо постоперативни резултати (C-index = 0.81 за ОП и 0.79 за ПБП). В

подобен анализ на *Jiang C, et al.* радиомика-AI-базирани модели, съчетаващи ПЕТ/КТ (918 КТ- и 897 ПЕТ/КТ-параметри) и клинични параметри, успешно подпомагат детекция на иХК и микроваскуларна инвазия, като фенотип от два ПЕТ/КТ- параметъра и маркера СА 19-9, достигайки AUC 0.90 (точност, чувствителност и специфичност съотв. 0.77, 0.75 и 0.80).<sup>24</sup> Авторите обобщават, че ПЕТ/КТ-базирани модели могат да служат като биомаркери за по-ранно насочване за персонализиран терапевтичен подход.

### **PICO 3.**

В систематичен преглед върху 10 проучвания *van Zanten et al.* установяват по-добра диагностична точност за <sup>68</sup>Ga-FAPI ПЕТ/КТ при начално стадиране за детекция на първичен тумор, лимфонодални, органни и перитонеални метастази, по-голям брой лезии, както и по-висока степен на натрупване на радиофармацевтика в лезиите срещу <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ, КТ и МРТ.<sup>25</sup> Подчертава се и възможност за тераностика при използване на <sup>68</sup>Ga-FAPI. Включените различни локализации и хистологични видове, заедно с несистематичен референтен стандарт, се свързват с наличие на хетерогенност, установена чрез QUADAS-2 assessment tool.

В проспективно проучване *Pabst et al.* установяват по-висока степен на натрупване на <sup>68</sup>Ga-FAPI в първичен тумор и огнища на дисеминация спрямо <sup>18</sup>F-FDG, съотв. SUVmax 14.5 срещу 5.2 ( $p = 0.043$ ) за първичен тумор, 4.7 срещу 6.7 ( $p = 0.05$ ) за метастатични ЛВ, 9.5 срещу 5.3 ( $p = 0.046$ ) за далечни

метастази, като съотношението тумор/фон е 12.1 срещу 1.9 ( $p = 0.043$ ).<sup>26</sup> Тумори с грейдинг 3 (G3) демонстрират значимо по-висока степен на натрупване на <sup>68</sup>Ga-FAPI от G2. В проспективно проучване от 2023 г., включващо 18 пациенти с ХК, FAPI ПЕТ/КТ показва значително по-убедителни резултати от FDG ПЕТ/КТ със съотв. чувствителност/специфичност/точност от 94.4%, 100% и 95.24% за <sup>68</sup>Ga-FAPI и 50%, 100% и 57.14% за <sup>18</sup>F-FDG.<sup>27</sup> Авторите считат, че новият радиофармацевтик има потенциално по-висока роля при оценката на тези тумори, включително и при муцинозни аденокарциноми, където <sup>18</sup>F-FDG е с ниска степен на натрупване. В подобно проучване на пациенти с ХК се потвърждава по-висока чувствителност на <sup>68</sup>Ga-FAPI ПЕТ/

КТ срещу <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на първичен тумор (100% срещу 81%), за метастатични ЛВ (98% срещу 83%) и далечни метастази (100% срещу 79%).<sup>28</sup> В допълнение се установява по-висока чувствителност на <sup>68</sup>Ga-FAPI за отграничаване на възпалителни процеси в резултат на тумор-обусловена обструкция (88% срещу 13%), както и по-ниска степен на натрупване на FAPI във възпалителни спрямо онкологични процеси ( $4.9 \pm 2.6$  срещу  $10.0 \pm 4.6$ ;  $p = 0.003$ ). Малко по-различни данни показва проучване на Zhang *et al.*: по-ниска специфичност на <sup>68</sup>Ga-FAPI срещу <sup>18</sup>F-FDG за първичен тумор (55.6% срещу 77.8%), както и известно предимство на <sup>18</sup>F-FDG по отношение на костни метастатични лезии.<sup>29</sup>

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p><b>PICO 1</b></p> <p>При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да прилагат <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ при първично стадиране и суспекция за ангажирани лимфни възли и далечни метастази, особено в случаи, в които се предвижда хирургична интервенция или промяна в терапевтичния подход. При суспекция за рецидив ПЕТ/КТ трябва да се прилага при неубедителни данни от компютър-томография/магнитнорезонансна томография [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p><b>PICO 2</b></p> <p>При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат стадираща <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за определяне на прогноза (радиомика), планиране на терапия и проследяване на нейния ефект [умерено качество на доказателства].</p>

**СЛАБА**

**PICO 3**

За стадиране и рестадиране на интрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на  $^{68}\text{Ga}$  FAPI ПЕТ/КТ при недостатъчни/несигурни данни от конвенционални образни методи и  $^{18}\text{F}$ -FDG ПЕТ/КТ [умерено качество на доказателства].



- *При интерпретация на образи от  $^{18}\text{F}$ -FDG ПЕТ/КТ следва да се имат предвид хистологични (инфилтративен растеж, перидуктално склерозирание и тумори с високо съдържание на муцин) и клинични данни (придружаващи възпалителни промени на жлъчни пътища от задръжка, индицирани от химиотерапия, имплантиране на вътрелуменни стентове, малък обем на първичен тумор или сателитни лезии < 1 cm), които могат да са причина за фалшиво позитивен/негативен резултат.*
- *При несигурни данни от конвенционална образна диагностика или от  $^{18}\text{F}$ -FDG ПЕТ/КТ е уместно прилагане на  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI ПЕТ/КТ за диагностициране на перитонеална карциноматоза.*
- *При планиране на лъчелечение ПЕТ/КТ може надеждно да се приложи за отдиференциране на витален тумор от посттерапевтична фиброза, с оптимизиране на лъчетерапевтичния обем и минимизиране на страничните ефекти върху здрави тъкани и критични органи.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Annunziata S, Caldarella C, Pizzuto DA, et al., Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of the primary tumor in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 247693. doi: 10.1155/2014/247693. Epub 2014 May 13. PMID: 24955351; PMCID: PMC4052790.
2. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71 (1): 115-129. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.038.



3. Sabat -Llobera A, Gr cia-Sánchez L, Reyn s-Llompert G, et al. Differences on metabolic behavior between intra and extrahepatic cholangiocarcinomas at <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT: Prognostic implication of metabolic parameters and tumor markers. *Clin Transl Oncol* 2019; 21 (3): 324-333. doi: 10.1007/s12094-018-1926-0. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30022384.
4. Nishioka E, Tsurusaki M, Kozuki R, et al. Comparison of conventional imaging and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Diagnostics* 2022; 12: 2889. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112889>: 1-10.
5. Ferrone C, Goyal L, Qadan M, et al. Management implications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance in untreated intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47 (8): 1871-1884. doi: 10.1007/s00259-019-04558-3.
6. Hu J-H, Tang J, Lin C-H, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A meta-analysis. *J Invest Medicine* 2018; 66 (1): 52-61. doi:10.1136/jim-2017-000472.
7. Huang X, Yang J, Li J, Xiong Y. Comparison of magnetic resonance imaging and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (35): e20932. doi: 10.1097/MD.00000000000020932.
8. Srinivasa S, B. McEntee, J. Koea, The role of PET scans in the management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: A systematic review for surgeons. *Int J Diag Imaging* 2015; 2 (1). doi: 10.5430/ijdi.v2n1p1.
9. Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of <sup>18</sup>F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: A prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1145-1151. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18177454.
10. Lee Y, Yoo IR, Boo SH, et al. The role of F-18 FDG PET/CT in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2017; 51 (1): 69-78. doi: 10.1007/s13139-016-0440-y. PMID: 28250860; PMCID: PMC5313464.
11. Lin Y, Chong H, Song G, et al. The influence of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the N- and M-staging and subsequent clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2022; 11 (5): 684-695. <https://dx.doi.org/10.21037/hbsn-21>.
12. Elias Y, Mariano AT Jr, Lu Y. Detection of primary malignancy and metastases with FDG PET/CT in patients with cholangiocarcinomas: Lesion-based comparison with contrast enhanced CT. *World J Nucl Med* 2016; 15 (3): 161-166. doi: 10.4103/1450-1147.167605.
13. Sacks A, Peller P, Surasi D, et al. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, Part 2. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197 (2): W260-5. doi: 10.2214/AJR.11.6995.
14. Olthof SC, Othman A, Clasen S, et al. Imaging of cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016; 32 (6): 402-410. doi: 10.1159/000453009. Epub 2016 Dec 6. PMID: 28229074; PMCID: PMC5290452.
15. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2016 [nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf).
16. Mar W, Shon A, Lu Y, et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: Role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41 (3): 553-567. doi: 10.1007/s00261-015-0583-9. PMID: 26847022.
17. Delaby G, Ataeinia B, Wo J, et al. Impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/MR based tumor delineation in radiotherapy planning for cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46 (8): 3908-3916. doi: 10.1007/s00261-021-03053-4.
18. Zheng X, Shi Y, Kulabieke D, et al. Prognostic significance of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters in patients with biliary tract cancers: A meta-analysis. *BMC Med Imaging* 2024; 24: 9. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01182-4>.

19. Ma K, Cheung T, She W, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg* 2018; 42: 823-834. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4192-3>.
20. Nanni C, Mosconi C, Dragonetti V, et al. Prognostic value of integrated morphofunctional imaging methods in inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1204717. doi: 10.3389/fmed.2023.1204717. PMID: 37484862; PMCID: PMC10361725.
21. Park T, Yu YD, Choe J, et al. Implication of lymph node metastasis detected on 18F-FDG PET/CT for surgical planning in patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2014; 39 (1): 1-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182867b99Corpus ID: 28836968.
22. Ikeno Y, Seo S, Iwaisako K, et al. Preoperative metabolic tumor volume of intrahepatic cholangiocarcinoma measured by 18F-FDG-PET is associated with the KRAS mutation status and prognosis. *J Transl Med* 2018; 16 (1): 95. doi: 10.1186/s12967-018-1475-x. PMID: 29642912; PMCID: PMC5896043.
23. Fiz F, Masci C, Costa G, et al. PET/CT-based radiomics of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma improves prediction of pathology data and survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 3387-3400. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05765-1>.
24. Jiang C, Zhao L, Xin B, et al. 18F-FDG PET/CT radiomic analysis for classifying and predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg* 2022; 12 (8): 4135-4150. doi: 10.21037/qims-21-1167.
25. Veldhuijzen van Zanten SEM, Pieterman KJ, Wijnhoven BPL, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for staging pancreatic-, gastric- and cholangiocarcinoma: Systematic review and head-to-head comparisons of diagnostic performances. *Diagnostics* 2022; 12: 1958. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081958>.
26. Pabst KM, Trajkovic-Arsic M, Cheung PFY, et al. Superior tumor detection for 68Ga-FAPI-46 versus 18F-FDG PET/CT and conventional CT in patients with cholangiocarcinoma. *J Nucl Med* 2023; 64 (7): 1049-1055. doi: 10.2967/jnumed.122.265215.
27. Rajaraman V, Meenakshi LA, Selvaraj AJ, et al. Role of 68Ga-FAPI PET/CT in assessing hepatobiliary malignancies: A prospective pilot study. *Clin Nucl Med* 2023; 48 (6): e281-e288. doi: 10.1097/RLU.0000000000004641. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37019124.
28. Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective comparison of 68Ga-FAPI versus 18F-FDG PET/CT for tumor staging in biliary tract cancers. *Radiology* 2022; 304 (3): 648-657. <https://doi.org/10.1148/radiol.213118>.
29. Zhang Z, Cheng C, Jiang H, et al. 68Ga-FAPI-04 PET/CT for the evaluation of cholangiocarcinoma: Comparison with 18F-FDG PET/CT and abdominal 68Ga-FAPI-04 PET/MR. *Clin Nucl Med* 2024; 49 (5): 409-418. doi: 10.1097/RLU.00000000000005112.

**2. 3. 2. ПЕТ/КТ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР, ПЕРИХИЛУСЕН И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМИ***Валерия ХАДЖИЙСКА***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** При пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ), перихилусен (пХК) и дистален (дХК) холангиокарцином приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ, сравнена с други образни техники, демонстрира ли полза за детекция на първичен тумор?

**PICO 2.** При пациенти с КЖМ, пХК и дХК <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли допълнителна диагностична стойност към конвенционални образни методи за първично стадиране, определяне на резектабилност и терапевтичен подход?

**PICO 3.** При пациенти с КЖМ, пХК и дХК приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ, сравнено с други образни техники, демонстрира ли полза за доказване на рецидивна болест?

**PICO 4.** При пациенти с КЖМ, пХК и дХК приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за оценка на прогноза?

**PICO 5.** При пациенти с КЖМ, пХК и дХК приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ демонстрира ли полза за оценка на ефект от лечение?

**PICO 6.** При с пациенти с КЖМ, пХК и дХК приложение на <sup>68</sup>Ga-FAPI ПЕТ/КТ, сравнена с <sup>18</sup>F-FDG-ПЕТ/КТ, демонстрира ли превъзходство (допълнителна диагностична стойност) за първично стадиране и рестадиране?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА****PICO 1.**

Един систематичен преглед с метаанализ интерпретира ролята на ПЕТ/КТ изследването за детекция на първичен тумор, обединявайки информация от 30 проучвания за карциноми на жлъчни пътища.<sup>1</sup> Резултатите показ-

ват, че сумарно демонстрирани чувствителност и специфичност са 91.7% (95 CI 89.8-93.2) и 51.3% (95% CI 46.4-56.2), с площ под кривата (AUC) от 0.8668. Подгрупов анализ показва най-ниска чувствителност за детекция на карцином на ампулата на *Vater* (79.9%), а най-ниска специфичност – за пХК

(21.9%) и ΔХК (27.7%). В анализа са включени проучвания с високо качество, реферирани съгласно QUADAS2 критериите, според които коефициентите за хетерогенност при анализ за чувствителност  $I^2$  ( $p$ -value) при различни локализации са съотв. 95.3 (92.6-97.3), 0.0% (0.488) за ΔХХ; 91.9 (85.6-96.0), 0.0% (0.446) за пХХ и 88.4 (82.6-92.8), 27.4% (0.183) за КЖМ, а тези от анализа за специфичност са съотв. 88.4 (82.6-92.8), 27.4% (0.183) за ΔХХ; 21.9 (9.30-40.0), 0.0% (0.502) за пХХ и 72.3 (60.7-82.1), 58.0% (0.008) за КЖМ.

Втори метаанализ, включващ 16 проучвания върху общо 448 пациенти, сравнява диагностичните възможности на ПЕТ/КТ с тези на други конвенционални образни методи – компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ) и ултразвуково изследване (УЗИ) – специално при пХХ, включително и за детекция и определяне на локален статус на първичен тумор.<sup>2</sup> Липсват конкретни стойности за хетерогеност, но последната е обозначена като значителна, поради разлики в техниката на провеждане. Обобщено резултатите от анализа показват диагностична точност за дуктална инвазия за КТ (95%CI 77-92), за МРТ (95%CI 71-80) и за УЗИ (95%CI 59-82), без данни за ПЕТКТ; за портална инвазия за КТ чувствителността е 89% (95%CI 80-94), специфичността – 92% (95%CI 85-96); за МРТ чувствителността е 79% (11/14), специфичността е 90%; за УЗИ специфичността е съотв. 75% (6/8), 93% (12/13), 83% (15/18) и 100% (5/5), само от две проучвания, без данни за ПЕТ/КТ; за инвазия на хепатална артерия за КТ

чувствителността е 84% (95%CI 63-94), специфичността е 93% (95%CI 69-99); за УЗИ чувствителността е 43% (3/7) и специфичността е 100% (5/5), без данни за МРТ и ПЕТ/КТ. Заключение на авторите е, че липсват достатъчно проспективни сравнителни проучвания с високо качество, които да дават надеждни доказателства за диагностична точност на повечето образни методи за детекция и стадиране на пХХ, особено по отношение на МРТ, УЗИ и ПЕТ/КТ.

Резултати от едно проспективно проучване, включващо по-голям брой пациенти със суспектен ХК (126 случая), сравняват диагностичните възможности на ПЕТ/КТ, КТ и МРТ.<sup>3</sup> Обобщено чувствителност, специфичност, позитивна, негативна предиктивна стойност и точност на ПЕТ/КТ са съотв. 84.0%, 79.3%, 92.9%, 60.5% и 82.9%, като методът не демонстрира статистически значимо предимство пред КТ или МРТ за детекция на първичен тумор и не показва значима разлика за детекцията на мас-формирации, перидуктално инфилтративни и интрадуктално растящи лезии. В проспективно проучване с 26 пациенти, проведено от *Kluge et al.*, се отчитат чувствителност, специфичност и точност на ПЕТ/КТ за детекция на ХК: съотв. 92.3%, 92.9% и 92.6%.<sup>4</sup> В друго проспективно проучване на *Moon et al.* чувствителността и специфичността на <sup>18</sup>FDG-ПЕТ за онагледяване на първичен ХК са съотв. 89.1% и 87.5%.<sup>5</sup> Чувствителността на <sup>18</sup>FDG-PET за детекция на интрахепатален ХК (иХК) е относително по-висока в сравнение с тази за пХК и екстра-

хепатални лезии, което вероятно се дължи на по-бърз обмен на радиофармацевтика в околните нормални хепатоцити в сравнение с малигнените клетки. Степента на детекция е по-висока и за нодуларен (85%) в сравнение с инфилтративен вариант (18%) поради маскиране на фокалната активност на малки по размер лезии (< 8 mm) от физиологично включване на FDG в прилежащи чревни структури и/или околнен чернодробен паренхим.

Диагностичната точност на <sup>18</sup>FDG-ПЕТ се различава значимо и според хистопатологичните особености на първичния тумор, като в проучването на *Fritscher-Ravens A, et al.* всички правилно доказани позитивни лезии включват дуктален тип ХК с висока плътност на туморните клетки и ниско производство на муцин, а всички фалшиво негативни случаи са на муцинозни аденокарциноми.<sup>5</sup> Резултатът от <sup>18</sup>FDG ПЕТ/КТ трябва да се тълкува внимателно при пациенти със специфични доброкачествени състояния, като първичен склерозиращ холангит, грануломатозни болести, абсцеси и други, които се характеризират с високо усвояване на FDG. Огнища на активно възпаление могат да се интерпретират погрешно, а ефикасността на <sup>18</sup>FDG-ПЕТ за откриване на ХК при пациенти с първичен склерозиращ холангит остава спорна. Добре известно е, че коефициентът SUV<sub>max</sub> може да бъде използван за диференциране на злокачественост, но повечето проучвания не предоставят информация за праговата му стойност. Въпреки това, показателят е значително по-висок при пациенти

с ХК в сравнение с тези с бенигна находка (стеноза). Въз основа на по-голяма част от резултатите може да се приеме прагов SUV<sub>max</sub> интервал между 3.4 и 3.6, който да се използва най-адекватно за по-нататъшни проучвания в това направление.<sup>1</sup>

### РІСО 2.

Систематичен преглед с метаанализ включва данни от 12 проучвания, изследващи роля на ПЕТ/КТ за стадиране на ХК и съответно за определяне на нодален стаус и далечно метастазиране.<sup>1</sup> Обобщено анализът за чувствителност и специфичност показва съответни параметри от 88.4% (95%CI 82.6-92.8) и 69.1% (95%CI 63.8-74.1), с AUC 0.8519. Най-ниска специфичност е идентифицирана при пациенти с иХК (48.9%), а на-високата се постига до 89.7% по данни от 9 проучвания. Хетерогенността на метаанализа, обобщена за всички локализации на ХК и специално по отношение на лимфогенни метастази, е съотв. I<sup>2</sup> (*p*-value) 72.7 (57.2–85.0), 52.9% (0.059).

Друг систематичен преглед има за цел да изследва диагностичната точност на ПЕТ/КТ при пациенти с ХК и КЖМ за ангажирани портални и екстрапортални лимфни възли, наличие на интрахепатални сателитни лезии, екстраабдоминални метастази и рецидивиращо заболяване при пациенти след проведено лечение.<sup>6</sup> Резултатите обаче са представени в наративен формат, без възможност за метаанализ и анализ за хетерогенност. Обобщено данните показват, че ПЕТ/КТ има ниска чувствителност

(42-67%), но висока специфичност за откриване на метастази в регионални лимфни възли, която варира между 89% и 100%.

В метаанализ на *Zhang et al.*, включващ 16 проучвания с 651 пациенти, се сравняват диагностичните възможности на ПЕТ/КТ, КТ и МРТ за определяне на резектабилност при пХХ, с приемлива хетерогенност: за КТ и МРТ съотв. за чувствителност –  $I^2 = 40.5\%$  и  $47.8\%$ ; за специфичност –  $I^2 = 33.1\%$  и  $0\%$ , и за ПЕТ/КТ съотв. за специфичност –  $I^2 = 52.4\%$  и за чувствителност –  $I^2 = 0\%$ .<sup>7</sup> Обобщено данните показват, че КТ има най-висока чувствителност –  $95\%$  (95%CI 91-97), докато ПЕТ/КТ има най-висока специфичност –  $81\%$  (95%CI 69-90). Площта под кривата (AUC) за КТ, МРТ и ПЕТ/КТ е съотв. 0.9269, 0.9194 и 0.9218. Авторите заключават, че КТ е най-често използван образен метод за оценка на резектабилност с добра чувствителност и специфичност, а МРТ като цяло е сравним с този на КТ и може да се използва като алтернативна техника за изобразяване. Възможно е ПЕТ/КТ да бъде оценен като най-добър метод за откриване на лимфни възли и далечни метастази при ХХ, но неговата роля за оценката на резектабилност остава непотвърдена.

В метаанализ на *Hong Hu et al.* е обследвана диагностичната роля на ПЕТ/КТ, изразена чрез DOR (Diagnostic ODD Ratio), като в анализа за оценка на лимфогенни метастази са включени 10 проучвания със сумарна DOR от 11.34 (95%CI 4.79- 26.80) и умерена хетерогенност (Cochran Q = 15.14,

$p = 0.0872$ ,  $I^2 = 40.5\%$ ), площ под кривата AUC 0.8584, обща чувствителност – 0.516 (95%CI 0.436-0.595) и специфичност – 0.914 (95%CI 0.873-0.945).<sup>8</sup>

В едно проспективно проучване се съобщава за много ниска чувствителност (13%) на  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ за детекция на метастази в локорегионален лимфен басейн.<sup>4</sup> Друго проучване също демонстрира по-ниска чувствителност (38%), но по-висока специфичност (100%) на ПЕТ/КТ в сравнение с КТ (чувствителност – 54%, специфичност – 59%).<sup>9</sup> Предполага се, че причина за тази по-ниска чувствителност е свързана с трудности при разграничаване на екстрахепаталните части на самия тумор от включването на  $^{18}\text{F}$ FDG в перихилусни лимфни възли. Въпреки това, други автори (*Moon et al.*) съобщават, че  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ може да открие метастази в регионални лимфни възли, които не са отчетени от КТ, и да промени поведението в значителен брой случаи, въпреки че чувствителността му е само 50%.<sup>5</sup> Конвенционалните образни изследвания използват само морфологични критерии за оценка на лимфни възли, поради което увеличените им размери от възпалителни/реактивни промени понякога могат да бъдат интерпретирани погрешно. По този начин  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ може да осигури допълнителна информация за предоперативно стадиране.

По отношение на далечно метастазиране в метаанализа на *Lamarca et al.* с обединени данни от 9 проучвания се съобщава висока специфичност от 86.7% (95%CI 80.5-91.5), с хетерогенност –  $I^2 = 89.0\%$  ( $p < 0.001$ ) и чувствител-

ност от 76.4% (95%CI 64.8-85.8), с хетерогенност –  $I^2 = 44.0\%$  ( $p = 0.129$ ), AUC 0.9253.<sup>1</sup> В метаанализа на *Zhang et al.*, цитиран по-горе, ПЕТ/КТ демонстрира значимо по-висока точност от КТ и МРТ при диагностициране на метастази в регионални лимфни възли – 75.9% срещу 60.9% ( $p = 0.004$ ) и далечни метастази – 88.3% срещу 78.7% ( $p = 0.004$ ).<sup>7</sup> Освен това, ПЕТ/КТ коригира резектабилността при 15 (15.9%) случая на ХК, който е бил погрешно интерпретиран от КТ или МРТ. При тези пациенти стадият е покачен от резектабилен до неоперабилен при 7 и понижен от неоперабилен до резектабилен при 8 случая.

В друг голям метаанализ с 32 проучвания и 1626 пациенти, сравняващ диагностичните възможности на ПЕТ/КТ с тези на МРТ за стадиране на ХК, се установява, че при определяне на М-стадий чувствителността и специфичността на ПЕТ/КТ са съотв. 0.56 (95%CI 0.42-0.69,  $I^2 = 74.21$ ) и 0.95 (95%CI 0.91-0.97,  $I^2 = 82.16$ ).<sup>10</sup> Подгрупов анализ показва, че патологичният тип (дистален ХХ или пХХ/иХХ), държава (Азия/не-Азия) и тип на МРТ (1.5Т или 3.0Т) са основни причини за хетерогенност на МРТ, а произходът (Азия/не-Азия) е потенциален източник за ПЕТ/КТ. Авторите заключават, че за N-стадий диагностичните възможности на двата метода остават ограничени, но въпреки това ПЕТ/КТ може да се използва за потвърждаване на лимфогенни метастази, докато отрицателен резултат не може да изключи такива. В допълнение, ПЕТ/КТ има относително ниска чувствителност, но висока специфичност за откриване на далечни метастази, докато за МРТ няма достатъчно данни.

Налице са още няколко проспективни проучвания, които изследват промяната в терапевтичния подход при използване на FDG ПЕТ/КТ като допълнителен стадиращ метод при пациенти с КЖМ и ХК. Три от проучванията изследват полза от метода преди операцията, а останалите – след нея. Обобщено, средна промяна в терапевтичния подход се отчита при 15%, съотв. при 14% преди операция и 17% след нея. Тези резултати подкрепят приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ не само за откриване на ангажирани лимфни възли и далечни метастази, но и за оценка на рецидивно заболяване, където методът може да диагностицира непредполагаеми лезии и да промени терапевтичния подход в значителен брой от случаите.

### РІСО 3.

Систематичен преглед с метаанализ включва данни от 12 проучвания, изследващи роля на ПЕТ/КТ за стадиране на ХК и съответно определяне на нодален стаус и далечно метастазиране.<sup>1</sup> Част от данните за приложение на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти със суспектен рецидив показват, че методът води до промяна в терапевтичния подход в средно 17% от случаите с идентифициран рецидив.

В изследване на *Corvera et al.* ПЕТ/КТ диагностицира рецидив при 25 (76%) от 33 пациенти, претърпели резекция, въпреки че изследването води до промяна в терапевтичния подход само при двама от пациентите, при които рецидивът не е визуализиран с конвенционални образни методи.<sup>13</sup>

**PICO 4.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Резултати от общо 11 проспективни и ретроспективни проучвания (с данни от 1081 пациенти) изследват прогностична роля на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с КЖМ и ХК.<sup>14-24</sup> Девет от тях изследват обща преживяемост (ОП), като по-високи стойности на коефициента на натруване на FDG (SUVmax) корелират с по-лоша преживяемост (HR 1.79; 95%CI 1.37-2.33,  $p < 0.001$ ). Влиянието върху преживяемостта без болест и без прогресия (ПББ и ПБП) е докладвано в 4 проучвания, като обединеният анализ не показва сигнификантно влияние на SUVmax върху ПББ, докато високите му стойности корелират с по-лоша ПБП. Повечето от проучванията изследват прогностична роля, използвайки предварително дефинирана SUVmax граница. В едно проучване, включващо 50 пациенти с КЖМ след резекция, се използва граница на SUVmax от 6.0, като пациенти с SUVmax над 6.0 демонстрират средна ОП от 203 дни срещу 405 дни при случаи с SUVmax по-малко от 6.0.<sup>25</sup> В друго проучване върху 44 пациенти с КЖМ се установява, че тоталната гликолиза (TLG) има самостоятелна прогностична стойност върху ОП, като средната ѝ стойност с TLG > 7090 g е 36 месеца, докато пациенти с TLG ≤ 7090 g са със средна ОП от 8 месеца.<sup>26</sup> Установява се също, че при пациенти с инцидентно диагностициран КЖМ, при които предтерапевтичен FDG ПЕТ/КТ показва дисеминирано заболяване, средната ОП е приблизително 4.9 месеца, дока-

то при пациенти с отрицателен <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е 13.5 месеца. Обобщено, прогностичната роля на FDG ПЕТ/КТ при пациенти с КЖМ и ХК не е валидирана в големи проспективни проучвания, тъй като наличните данни не са достатъчни, но са налице доказателства, че методът може да бъде полезен, базирайки се главно на предтерапевтичните стойности на SUVmax и наличие на позитивни лимфни възли, които корелират с ПБП и с вероятност за поява на рецидив след хирургично лечение.

**PICO 5.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ и проспективни проучвания. Въпреки че <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е доказан метод за проследяване на терапевтичен отговор при лимфоми и редица други стомашно-чревни злокачествени болести, приложението му при пациенти с КЖМ и ХК не е валидирано и широко използвано. Едно скорошно проучване изследва възможност на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за последващ скрининг при пациенти с неоперабилен пХК след фотодинамична терапия.<sup>27</sup> Пациентите са изследвани преди и 4-6 седмици след терапия, като интервенцията не намалява ефективно обема на тумора, въпреки значително снижение на холестазата. От друга страна, ПЕТ/КТ-образите също не показват значима промяна след лечение. В заключение, липсват достатъчни проспективни данни, които да препоръчват приложение на ПЕТ/КТ за оценка на ефект от терапия при пациенти с КЖМ и пХК.



### PICO 6.

В систематичен преглед с метаанализ, включващ 10 проспективни и ретроспективни проучвания (270 пациенти), се сравняват директно диагностичните възможности на  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi ПЕТ/КТ с тези на  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ, КТ или МРТ за стадиране на пациенти с панкреасен, стомашен и ХК.<sup>28</sup> Хетерогенността на анализа не е цитирана, но от изложението става ясно, че е висока. Като цяло, FAPi ПЕТ показва по-добра диагностична точност за откриване на първичен тумор в сравнение с  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ/МРТ: при използване на  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi ПЕТ в комбинация с КТ или МРТ първични тумори са визуализирани при всички пациенти и по-рядко, когато се използва  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ в комбинация с КТ/МРТ. По отношение на далечно метастазирание  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi също показва по-висока детектабилна способност за ангажирани лимфни възли, висцерални метастази и перитонеални/оментални лезии, въпреки че две от проучванията, изследващи съответно панкреасен и ХК, не потвърждават тези резултати чрез използване на референтен стандарт (хистологично доказателство или проследяване > 3 месеца). Демонстрира се по-висока обща чувствителност на  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi ПЕТ/КТ (85- 100%), сравнена с тази на  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ/МРТ (36-73%). Въпреки това, при изследване с FAPi ПЕТ/КТ се откриват причини за фалшиво позитивни и негативни резултати. *Shi et al.* съобщават за значимо

повишено включване на FAPi при цироза спрямо нециротичен чернодробен паренхим (средно 1.39 срещу 0.46), което обаче е по-ниско от това при хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и иХК (SUVmax 13.6).<sup>29</sup> Тези резултати корелират с резултатите на *Guo et al.* (SUV средно  $4.84 \pm 1.64$  срещу  $1.99 \pm 0.65$ ) и *Pang et al.*<sup>31</sup> *Chen et al.* също съобщават за високо поглъщане на FAPi в черен дроб в зони на възпаление след лечение (парциална хепатектомия).<sup>32</sup> Съобщава се и за интензивно/неуточнено включване на FAPi в грануломатозни лезии от туберкулоза (мозък, бели дробове и лумбални прешлени, хронични възпалителни или реактивни процеси в стави, сухожилия, белези, мастит и около имплант).<sup>33</sup> Резултатите от систематичния анализ показват, че  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi ПЕТ/КТ/МРТ може да има голям диагностичен потенциал при пациенти с ХК, позволявайки по-точно стадиране и евентуално избор на по-добър терапевтичен подход. Вероятно  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi ПЕТ/КТ/МРТ ще допълни или замени  $^{18}\text{F}$ FDG ПЕТ/КТ/МРТ, в някои случаи дори и експлоративната лапароскопия.

Необходими са по-големи и обширни проучвания, използващи надежден (хистопатологичен) референтен стандарт. Тепърва предстои да се определят ползите за пациента, като ОП и ПБП при евентуална употреба на FAPi като тераностичен агент.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<p><b>PICO 1</b> При suspekten или биопсично доказан карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарциноми клиницистите не трябва да прилагат рутинно <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на първичен тумор или за оценка на локален статус [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 2</b> За регионално и далечно стадиране и определяне на индикации за резекция клиницистите трябва да обсъждат прилагане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ в допълнение на контраст-усилена компютър-томография/магнитнорезонансна томография (особено в случаи, когато резултатите от последните са нееднозначни) за визуализация на локорегионални лимфни възли и недетектирани далечни метастази [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 3</b> За проследяване на пациенти след хирургия за карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат прилагане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ в допълнение на контраст-усилена компютър-томография за откриване на локална или далечна рецидивна болест [умерено качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>PICO 4</b> При пациенти с карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ за първоначално определяне на прогноза, базирана на високи стойности на SUVmax и наличие на позитивни лимфни възли [ниско качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 5</b> За оценка на терапевтична ефективност при пациенти с неоперабилен карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ само в рамките на клинични проучвания [много ниско качество на доказателства].</p>

**СЛАБА**

**PICO 6**

За начално стадиране и рестадиране при карцином на жлъчен мехур, перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите биха могли да предпочетат <sup>68</sup>Ga-FAPI пред <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ [умерено качество на доказателства].



- *Резултатът от <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се тълкува критично при пациенти със специфични доброкачествени състояния, като първичен склерозиращ холангит, грануломатозни болести, абсцеси и други, които се характеризират с високо усвояване на FDG.*
- *ПЕТ/КТ не се препоръчва за детекция на първичен тумор, с изключение на случаи с няколко поредни неинформативни биопсични изследвания при пациенти със суспектен холангиокарцином, когато откриване на далечни метастази би потвърдило малигнен произход на лезията. Методът е уместен при проследяване, когато не се регистрират вторични лезии или метаболитна/морфологична промяна в локалния статус, което би потвърдило евентуален доброкачествен характер на находката.*
- *За оценка на терапевтичен отговор или при съмнителен/неясен резултат за наличие на регионални нодални или далечни метастази от образни методи, включително от <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ, може да се приложи <sup>68</sup>Ga-FAPI ПЕТ/КТ.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71 (1): 115-129. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.038
2. Ruys AT, van Beem BE, Engelbrecht MR, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85 (1017): 1255-62. doi: 10.1259/bjr/88405305. PMID: 22919007; PMCID: PMC3487057
3. Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: A prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1145-51. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18177454
4. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001; 33 (5): 1029-35. doi: 10.1053/jhep.2001.23912. PMID: 11343227

- Moon CM, Bang S, Chung JB. The role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis, staging, and follow-up of cholangiocarcinoma. *Surg Oncol* 2011; 20 (1). doi: org/10.1016/j.suronc.2009.08.003
- Srinivasa S, McEntee B, Koea JB. The role of PET scans in the management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: A systematic review for surgeons. *Intern J Diag Imag* 2015; 2 (1). doi: 10.5430/ijdi.v2n1p1
- Zhang H, Zhu J, Ke F, Weng M, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942. doi: 10.1155/2015/497942. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26448940; PMCID: PMC4569758
- Hu JH, Tang JH, Lin CH, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A meta-analysis. *J Investig Med* 2018; 66 (1): 52-61. doi: 10.1136/jim-2017-000472. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28912249
- Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29 (8): 1047-1054. doi: 10.1007/s00259-002-0852-z. Epub 2002 Jun 1. PMID: 12173019
- Huang X, Yang J, Li J, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (35): e20932. doi: 10.1097/MD.00000000000020932. PMID: 32871859; PMCID: PMC7458197
- Kitajima K, Murakami K, Kanegae K, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET for recurrent biliary cancer: A multicenter study. *Ann Nucl Med* 2009; 23 (8): 709-715. doi: 10.1007/s12149-009-0297-6. Epub 2009 Sep 12. PMID: 19756919
- Sperti C, Pasquali C, Fiore V, et al. Clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with nonpancreatic periampullary neoplasms. *Am J Surg* 2006; 191 (6): 743-748. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.042. PMID: 16720142
- Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206 (1): 57-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002. Epub 2007 Oct 1. PMID: 18155569
- Cho KM, Oh DY, Kim TY, et al. Metabolic characteristics of advanced biliary tract cancer using 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and their clinical implications. *Oncologist* 2015; 20 (8): 926-933. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0356. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26099746; PMCID: PMC4524751
- Choi MK, Choi JY, Lee J, Heo JS, et al. Prognostic and predictive value of metabolic tumor volume on (18)F-FDG PET/CT in advanced biliary tract cancer treated with gemcitabine/oxaliplatin with or without erlotinib. *Med Oncol* 2014; 31 (7): 23. doi: 10.1007/s12032-014-0023-7. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24909509
- Furukawa H, Ikuma H, Asakura K, et al. Prognostic importance of standardized uptake value on F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in biliary tract carcinoma. *J Surg Oncol* 2009; 100 (6): 494-499. doi: 10.1002/jso.21356. PMID: 19653260
- Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ, et al. 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (6): 1037-1045. doi: 10.1007/s00259-011-1736-x. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21308371
- Jo J, Kwon HW, Park S, Oh DY, et al. Prospective evaluation of the clinical implications of the tumor metabolism and chemotherapy-related changes in advanced biliary tract cancer. *J Nucl Med* 2017; 58 (8): 1255-1261. doi: 10.2967/jnumed.116.186239. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28254865
- Kitamura K, Hatano E, Higashi T, et al. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with extrahepatic bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18 (1): 39-46. doi: 10.1007/s00534-010-0293-1. Epub 2010 May 26. PMID: 20503059
- Lee EJ, Chang SH, Lee TY, et al. Prognostic value of FDG-PET/CT total lesion glycolysis for patients with resectable distal bile duct adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35 (12): 6985-91. PMID: 26637926

21. Lee JY, Kim HJ, Yim SH, et al. Primary tumor maximum standardized uptake value measured on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography is a prognostic value for survival in bile duct and gallbladder cancer. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62 (4): 227-233. doi: 10.4166/kjg.2013.62.4.227. PMID: 24162710
22. Ma KW, Cheung TT, She WH, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg* 2018; 42 (3): 823-834. doi: 10.1007/s00268-017-4192-3. PMID: 28905105
23. Oe A, Kawabe J, Torii K, et al. Distinguishing benign from malignant gallbladder wall thickening using FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2006; 20 (10): 699-703. doi: 10.1007/BF02984683. PMID: 17385310
24. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: A phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (1): 48-54. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19932054
25. Hwang JP, Lim I, Na II, et al. Prognostic value of SUVmax measured by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with gallbladder cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48 (2): 114-120. doi: 10.1007/s13139-013-0255-z. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24900151; PMCID: PMC4028469
26. Yoo J, Choi JY, Lee KT, et al. Prognostic significance of volume-based metabolic parameters by (18)F-FDG PET/CT in gallbladder carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2012; 46 (3): 201-206. doi: 10.1007/s13139-012-0147-7. Epub 2012 Jun 19. PMID: 24900061; PMCID: PMC4043037
27. Müller D, Wiedmann M, Kluge R, et al. Is 18F-FDG-PET suitable for therapy monitoring after palliative photodynamic therapy of non-resectable hilar cholangiocarcinoma? *Z Gastroenterol* 2005; 43 (5): 439-443. German. doi: 10.1055/s-2004-813935. PMID: 15871065
28. Veldhuijzen van Zanten SEM, Pieterman KJ, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for staging pancreatic-, gastric- and cholangiocarcinoma: systematic review and head-to-head comparisons of diagnostic performances. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (8): 1958. doi:10.3390/diagnostics12081958. PMID: 36010308; PMCID: PMC9406684
29. Shi X, Xing H, Yang X, Li F, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with 68Ga-FAPI-04 PET/CT: A pilot study in patients with suspected hepatic nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (1): 196-203. doi: 10.1007/s00259-020-04882-z. Epub 2020 May 29. PMID: 32468254
30. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: A single-center post hoc retrospective analysis to compare [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (5): 1604-1617. doi: 10.1007/s00259-020-05095-0. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179149
31. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology* 2021; 298 (2): 393-402. doi: 10.1148/radiol.2020203275. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33258746
32. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [18F]FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (1): 73-86. doi: 10.1007/s00259-020-04940-6. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588089
33. Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of 68Ga-FAPI PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Nucl Med* 2021; 62 (6): 779-786. doi: 10.2967/jnumed.120.253062. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33097632; PMCID: PMC8729866

## 2. 4. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2. 4. 1. ПАТОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Весела ИВАНОВА

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

**PICO 1.** Кои са класификациите за патоморфологична оценка на прединвазивни неопластични лезии на жлъчни пътища и жлъчен мехур?

**PICO 2.** Диагностициране на интрадуктални и интрахолецистични папиларни неоплазми притежава ли прогностична значимост?

**PICO 3.** Класифициране на интрадуктални папиларни неоплазми на жлъчни пътища и интрахолецистични папиларни неоплазми на жлъчен мехур като тип 1 и тип 2 демонстрира ли прогностична значимост?

**PICO 4.** Диагностициране на високостепенна дисплазия/карцином *in situ* (CIS) в резекционни линии на материали с екстрахепатален холангиокарцином (ХК) притежава ли прогностична значимост?

**PICO 5.** Кои са класификациите за патоморфологична оценка на инвазивни неопластични лезии на жлъчен мехур?

**PICO 6.** Кои са класификациите за патоморфологична оценка на инвазивни неопластични лезии на жлъчни пътища?

**PICO 7.** Разграничаване на интрахепатален холангиокарцином с произход от големи и малки жлъчни канали притежава ли прогностична значимост?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.**

**Наративен анализ на прединвазивни лезии<sup>1</sup>**

**Билиарна интраепителна неоплазия (БИН, дисплазия): нискостепенна и високостепенна (carcinoma *in situ*, Tis).** Представява микро-

скопска, неинвазивна, плоска или (микро)папиларна лезия, ограничена в лумена на жлъчен мехур или жлъчни пътища. Обикновено се открива инцидентно в допълнение към холе/хепатолитиаза или в непосредствена близост до инвазивен холангиокарцином (ХК), но може да се наблюдава

при пациенти с фамилна аденоматозна полипоза, склерозиращ холангит и др. Макроскопски може да се забележи фина гранулираност или задебеляване на мукозата. Нискостепенната БИН (обединяваща категории БИН-1 и БИН-2 от предишната тристепенна скала) се характеризира с предимно плосък модел на растеж, псевдостратифицирани ядра, високо ядрено-цитоплазмено съотношение, хиперхромазия, проминиращи нуклеоли. Високостепенната показва наличие на папили с височина до 3 mm, изразен ядрен атипизъм със загуба на поляритет, наличие на митотични фигури. Клетъчният фенотип (билиарен, интестинален, гастричен) не винаги кореспондира на евентуално наличния асоцииран ХК. Диференциална диагноза с реактивни лезии: свръхекспресия на p53 и/или по-интензивна експресия на MUC5AC и S100 фаворизират БИН.

**Интрадуктална папиларна неоплазма на жлъчни пътища (ИПНЖП).**

Представява макроскопски видима неоплазма с папиларен, вилозен или полиповиден растеж (с височина поне 5 mm), предимно в лумена на интра- и екстрахепатални жлъчни пътища. Класифицира се като неоплазма с ниско или високостепенна интраепителна неоплазия (дисплазия) и неоплазма с асоцииран инвазивен карцином. Средната възраст на пациентите е 50-70 години, доминира мъжки пол, с географски различия в локализацията – предимно интрахепатална в Азия и екстрахепатална на Запад. Макроскопски се различават: полиповидна, повърхностно разпространяваща се,

кистична и отливъчна форма; лезиите могат да бъдат изолирани, конгломератни или мултиплени. Хистологично се наблюдават папиларни структури, тапицирани с билиарен епител, понякога миксирани с тубуларен или glandуларен компонент с различно ниво на цитоархитектурен атипизъм. Освен билиарна, епителът може да демонстрира интестинална, гастрична (фовеоларна или пилорна) и онкоцитна диференциация.

Предлага се субкласификация на ИПНЖП като тип 1 и тип 2. Първият тип лезии са хистологично аналогични на интрадуктални папиларни муцинозни неоплазми на панкреас, развиват се интрахепатално и се отличават с обилна муцинозна продукция при доминиране на интестинален и гастричен фенотип. Вторият тип включва неоплазми с по-сложна хистологична архитектура, разположени предимно в екстрахепатален жлъчен тракт, с билиарен или интестинален фенотип, почти винаги асоциирани с инвазивен карцином.

**Интрахолецистична папиларна неоплазма на жлъчен мехур (ИПНЖМ).**

Представява макроскопски видима неоплазма, развиваща се в мукозата и проминираща в лумена на жлъчния мехур. Асоциира се с нискостепенна, високостепенна интраепителна неоплазия (carcinoma *in situ*, Tis) и инвазивен карцином. Среща се два пъти по-често при жени, средна възраст 61 години. Макроскопски се представя като солитарна, конгломератна или мултиплена лезия под форма на грануляции или папили в лумена на мехура.

Хистологично се наблюдават плътно пакетирани папили или тубули, тапицирани с диспластичен епител с различен фенотип: билиарен, гастричен (фовеоларен и пилорен), интестинален, онкоцитен. Често лезиите са морфологично хетерогенни или с хибридна диференциация.

Асоцииран карцином се наблюдава в ~50% от случаите, при доминиращо билиарен фенотип и разпространена високостепенна дисплазия.

**Муциозна кистична неоплазма (МКН) на черен дроб и жлъчна система.**

Представява мутилокуларна кистична лезия, без комуникация с жлъчните пътища, тапицирана с муцин продуциращ кубичен или цилиндричен епител и съдържаща (поне фокално) овариален тип строма, позитивна за ER, PgR и  $\alpha$ -инхибин. Открива се предимно в черен дроб, ексклузивно при жени, средна възраст 51 години. Категоризира се като МКН с нискостепенна (доминираща находка), високостепенна интраепителна неоплазия или асоцииран инвазивен карцином (рядко явление).

**PICO 2.**

Интрадукталните папиларни неоплазми на жлъчни пътища (ИПНЖП) получават легитимност като прединвазивни лезии на карцином на жлъчните пътища в 4-то издание на WHO класификация на тумори на храносмилателната система от 2010 г. Още преди това изследователи отбелязват факта, че наличие на папиларен фенотип е независим и добър прогностичен фактор за преживяемост на пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК),

като ползата е най-изразена при неинвазивни или минимално инвазивни тумори.<sup>2</sup> В ретроспективен анализ на Paik *et al.* преживяемостта на пациенти с ИПНЖП на първа, 2-ра и 4-та година е съотв. 90.5%, 84.0% и 84.0%.<sup>3</sup> В различни проучвания и метаанализи 5-годишната преживяемост варира от 47%<sup>4</sup>, 49.8%<sup>5</sup>, 53.6%<sup>6</sup> до 65%<sup>7</sup>.

Пета редакция на WHO Класификация на тумори на храносмилателната система, 2019 г., разделя интрадукталните папиларни неоплазми на такива с интраепителна неоплазия (дисплазия, нискостепенна или високостепенна) и с асоцииран инвазивен карцином.<sup>1</sup> Според Kim *et al.* 5-годишната преживяемост е 80.9%, варираща от 88.8% за 211 пациенти с ИПНЖП с асоциирана дисплазия и 70.5% за 176 пациенти с асоцииран инвазивен карцином.<sup>8</sup> Подобни са резултатите на Harada *et al.*: 10-годишна обща преживяемост (ОП) от 100% за пациенти с ИПНЖП с дисплазия и 69% за тези с ИПНЖП с инвазивен карцином, при само 38% за пациенти с обичаен ХК.<sup>9</sup> Популационно проучване на Wu *et al.*, използвайки SEER база данни за периода 1975-2016 г., показва сигнификантно по-добра преживяемост за пациенти с инвазивни ИПНЖ в сравнение с тези с инвазивни интрадуктални панкреасни муциозни неоплазми и традиционен ХК. 10 Аналогични са резултатите относно интрахолецистичната папиларна неоплазма на жлъчен мехур (ИПНЖМ): 90% 3-годишна преживяемост за пациенти без инвазия срещу 60% за тези с инвазивна компонента.<sup>11</sup> Наличие на ИПНЖМ коре-



лира с благоприятни патоморфологични характеристики, като по-висока степен на диференциация и по-нисък стадий, а 5-годишната преживяемост е сигнификантно по-добра в сравнение с пациенти с конвенционален карцином на жлъчен мехур (КЖМ): 73.1 срещу 43.4% ( $p < 0.001$ )<sup>12</sup> и 54% срещу 41% ( $p = 0.019$ )<sup>13</sup>.

### РІСО 3.

През 2018 г. Японско-Корейска експертна група от патолози предлага разделяне на ИПНЖП на две групи.<sup>14</sup> Първата група, означена като тип 1, е хистологично аналогична на интрадуктални папиларни муцинозни неоплазми на панкреас и лезиите се развиват в интрахепатални жлъчни пътища. Втората група (тип 2) включва неоплазми с по-сложна хистологична архитектура, разположени предимно в екстрахепатален жлъчен тракт. През 2020 г. Japan Biliary Association и Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery ретроспективно анализират 694 пациенти с резекция на ИПНЖП за период от 20 години, класифицирайки 520 от неоплазмите като тип 1 и 174 като тип 2.<sup>15</sup> Хистологичните белези на тип 1 включват хомогенен вид папиларни, вилозни или тубуларни структури, деликатни фиброваскуларни оси и голямо количество муцин, интестинален или гастричен фенотип. Тип 2 са по-хетерогенни и комплицирани, с наличие на солидно-тубуларни, крибозни или кистични компоненти, фокуси на коагулационна некроза, оскъдна продукция на муцин, доминиране на панкреато-билиарен фенотип.

Асоцииран инвазивен карцином се открива при почти всички тип 2 лезии (93.6%); съответно нискостепенна, високостепенна дисплазия и инвазивен карцином се намират в 9.7%, 40.2% и ~50% при тип 1. Общата преживяемост на пациенти с тип 1 на първа, 3-та, 5-та и 10-а година е съотв. 96.1%, 85.2%, 75.2% и 58.5%; за тип 2 стойностите са съотв. 94.6%, 69.1%, 50.9% и 26.8% ( $p < 0.0001$ ). Преживяемостта без болест (ПББ) на първа, 3-та, 5-та и 10-а година за тип 1 е съотв. 88.3%, 73.8%, 64.1% и 52.2%, а за тип 2 е съотв. 81.0%, 48.0%, 35.3% и 25.8% ( $p < 0.0001$ ). *Yang et al.*<sup>16</sup> и *Aoki et al.*<sup>17</sup> идентифицират молекулярни различия между тип 1 и тип 2: мутации в *KRAS*, *GNAS* и *RNF43* доминират при тип 1, докато мутации в *TP53*, *SMAD4* и *KMT2C* с аберантна експресия на *P53* и *SMAD4* характеризират тип 2 лезии. Класифицирането на ИПНЖП като тип 1 и тип 2 вероятно отразява различен генетичен терен при двете групи. Проучване на *Nakanuma et al.* върху 16 случая на интрахолецистични папиларни неоплазми на жлъчен мехур, класифицирани като тип 1 и 22 случая на тип 2 показва, че сред неинвазивните преваляра тип 1 (14 срещу 10), а при инвазивните – тип 2 (12 срещу 2) ( $p < 0.05$ ).<sup>18</sup>

### РІСО 4.

Спорен остава въпросът за оценка значимостта на високостепенна дисплазия/карцином *in situ* (CIS) като морфологична находка в резекционни линии на материали с екстрахепатален ХК. Метаанализ на *Ke et al.*, включващ 11 проучвания и 194 пациенти с подобна находка, показва повишен

риск от локален рецидив в сравнение с R0-пациенти, но липсва сигнификантна разлика в преживяемостта.<sup>19</sup> Проучване на *Abramadhan et al.* при пациенти с хилусна резекция по повод ХК не установява разлика и за ОП, и за ПБП при R0 и R-CIS пациенти.<sup>20</sup> За разлика от тях, резултатите на *Choe et al.* при пациенти с екстрахепатален ХК показват, че поява на рецидиви корелира със статуса на резекционите линии: 47.2% (34/72) за пациенти с R0, 52.6% (10/19) за пациенти с наличие на нискостепенна дисплазия и 76.0% (19/25) при такива с високостепенна дисплазия/CIS в резекционните линии ( $p < 0.001$ ); съответно преживяемостта за трите групи е  $49.1 \pm 4.5$ ,  $47.3 \pm 6.0$  и  $20.8 \pm 4.4$  месеца ( $p < 0.001$ ).<sup>21</sup> *Tsukahara et al.* докладват локални рецидиви в 32.8% от пациентите с R-CIS и 4.4 % при R0 ( $p < 0.001$ ) и 5-годишна преживяемост за двете групи съотв. 35.1% срещу 78.7% ( $p = 0.005$ ).<sup>22</sup> Проучване на 83 пациенти с резекция на ИПНЖП доказва, че R-CIS е независим прогностичен фактор за рецидив в мултивариационен анализ, като 5-годишната преживяемост за R-CIS и R0 пациенти е 38% срещу 87% ( $p = 0.0002$ ).<sup>23</sup>

#### **PICO 5.**

#### **Наративен анализ на инвазивни лезии на жлъчен мехур<sup>1</sup>**

Карциномът на жлъчен мехур (КЖМ) е най-честа неоплазма на жлъчното дърво. Диагностицира се повече при жени и се асоциира с холелитиаза, първичен склерозиращ холангит, афлатоксин В1, *Salmonella typhi* и др. Карциногенезата включва възпаление, атрофия, метаплазия, дисплазия и

обичайно отнема десетилетия, необходими за акумулиране на генетични мутации в *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, амплификация на *ERBB2*. Около 70% от КЖМ се локализира във фундуса на мехура под форма на плоска, плътна, белезникава, гранулирана, зле отграничена маса, трудно отличима от хроничен холецистит; по-рядко се асоциира с интрахолецистична папиларна неоплазма.

Най-често КЖМ е аденокарцином с (панкреато)билиарна диференциация: тубули, тапицирани с кубичен до цилиндричен епител, потопени в целуларна или колагенизирана строма, с различна по обем и съдържание на муцин цитоплазма до степен на пенестоклетъчен или фовеоларен вариант. Освен тубуларен, се описват glandуларен, папиларен, микропапиларен, криброзен модел на растеж, а при ниско диференцирани случаи – трабекуларен, солиден или под формата на единични клетки с изразен плеоморфизъм и причудливи ядра. По-необичайни варианти на аденокарцином на жлъчен мехур са интестинален, муцинозен, светлоклетъчен (хипернефроиден), ниско кохезивен с/ без пръстеновидноклетъчна компонента и *linitis plastica*-макроскопски вид. Наличието на > 25% сквамозен елемент дефинира карцинома като аденосквамозен, но чист сквамозен с *in situ* сквамозен карцином се среща изключително рядко и има лоша прогноза. Варианти на КЖМ без glandуларна диференциация включват недиференциран, подобен на медуларен карцином и лимфоепителиом, хепатоиден и саркоматоиден с плеоморфни/гигантски клетки и евентуално хетероложна диференциация.

### РІСО 6.

#### Наративен анализ на инвазивни лезии на жлъчни пътища<sup>1</sup>

Малигнените епителни тумори на жлъчни пътища или ХК представляват хетерогенна група от агресивни неоплазми. Според участвата от жлъчното дърво, в който се развива, ХК се разделя в три отделни анатомични категории.

Интрахепаталният ХК (иХК) (6-10%) се локализира проксимално от жлъчните канали от втори ред; перихилусният (пХК) (60%) обхваща областта между жлъчните канали от втори ред и включването на *d. cysticus* в общия жлъчен проток; дисталният (дХК) (30%) се разполага между *d. cysticus* и *papilla Vateri*. Перихилусният и дХК се обединяват като екстрахепатален ХК.

**Екстрахепатален холангиокарцином.** Диагностицира се в 6-7-мо десетилетие, без полово предилекция; асоциира се с хронично възпаление при първичен склерозиращ холангит, холелитиаза, чернодробни паразити, метаболитни нарушения – диабет тип 1, хроничен панкреатит, подагра. Предшества се от прединвазивни лезии като билиарна интраепителна неоплазия и интрадуктална папиларна неоплазма. *KRAS*-мутациите са ранно, а *TP53* – късно събитие в канцерогенезата. Макроскопски се представя в три форми: склерозираща, нодуларна, папиларна. Най-честа е първата, изглеждаща като ануларно, констриктивно задебеляване на жлъчните пъти-

ща, с трудно определими макроскопски граници. Хистологично превалят панкреатобилиарни аденокарциноми, характеризиращи се с неопластични жлези и кластери от дребни клетки в склеротична, дезмопластична строма, често с перинеурална инфилтрация и лимфоваскуларна инвазия. По-рядко се наблюдават описаните при КЖМ други подтипове аденокарцином (интестинален, муцинозен, фовеоларен и др.), както и аденосквамозен, сквамозен, саркоматоиден и недиференциран карцином.

**Интрахепатален холангиокарцином.**<sup>24</sup> Произхожда от тапицирация епител, перибилиарни жлези, чернодробни стволови/прогениторни клетки; приема се, че зрели хепатоцити чрез препрограмирани също могат да дадат начало на ХК. Интрахепаталното жлъчно дърво се разделя на големи канали с калибър 300-800  $\mu\text{m}$ , малки канали с калибър 15- 300  $\mu\text{m}$  и терминални жлъчни канали < 15  $\mu\text{m}$ ; отделните анатомични групи са родоначалници на различен тип иХК. Отдиференцирането на карциномите с произход от големи и от малки жлъчни канали има клинично и прогностично значение. Макроскопски иХК се представя като перидуктално инфилтриращ, маса-формиращ и тумор със смесен модел на растеж. Перидуктално инфилтриращият обичайно ангажира големи жлъчни канали в близост до чернодробния хилус, нараствайки лонгитудинално около тях. Придружава се от заболявания като хепатолитиаза, склерозиращ холангит и чернодробни паразити. Карциномът, произхождащ от малките жлъчни канали,

формира сивкаво-белезникава туморна маса с ясно очертани граници в периферията на черния дроб. Заобикалящият чернодробен паренхим е нормален или с хистологични белези на хроничен хепатит или цироза. Смесеният модел (перидуктално инфилтриращ и маса-формиращ) се наблюдава при карциноми, произхождащи от големи канали, склонни към венозна инвазия и лимфни метастази. По правило иХК почти винаги е аденокарцином, обичайно с билиарна диференциация и тристепенно градиране; срещат се и останалите хистологични подтипове, описани при екстрахепатален ХК (муцинозен, светлоклетъчен, пръстеновидноклетъчен, аденосквамозен, сквамозен, саркоматоиден карцином и др.). Интрахепаталният ХК с произход от големи канали наподобява пХК и дХК; изграден е от кубични или цилиндрични клетки с богата на муцин цитоплазма, формиращи неправилни дуктални или тубуларни структури, разположени в обилна фиброзна строма; комбинира се с прединвазивни лезии като билиарна интраепителна неоплазия и интрадуктални папиларни неоплазми; често се наблюдава съдова и перинеурална инвазия, както и метастази в лимфни възли. За доказване на произход на карцинома от големи канали се използват оцветявания за муцин, както и имунохистохимичен панел, включващ S100P, MUC5AC, MUC6 и TFF1. Описва се загуба на SMAD4-експресия и MDM2-амплификация; KRAS-мутации се намират в 15-30% и корелират с лоша постоперативна прогноза.

Карциномите, произхождащи от малки жлъчни канали, хистологично са доминирани от плътно разположени малки дуктални структури, тапицирани от кубични клетки с оскъдна или липсваща муцинозна продукция. При тях рядко се наблюдават съдова или перинеурална инвазия и лимфни метастази. Оцветяванията за муцин са негативни, имунохистохимично се доказва експресия на CRP, N-cadherin и CD56. Молекулярният профил включва активиращи IDH1/2-мутации и FGFR2-фузии/реаранжиране, загуба на VAP1-експресия. Описва се вариант на иХК, наподобяващ малформация на дукталната пластина, при който малки кубични клетки формират неправилни glandularни структури с кистична дилатация и полиповидни протрузии в лумена.

Холангиокарциномът, произлизащ от терминални жлъчни канали с калибър < 15 μm и от хепатални прогениторни клетки, се характеризира с образуване на дуктули, наподобяващи реактивни жлъчни каналчета, изградени от малки кубични клетки с оскъдна цитоплазма, разположени в хиалинизирана строма; имунохистохимично експресира CD56 и EMA (луминално).

**Комбиниран хепатоцелуларен-холангиоцелуларен ккарцином.**<sup>25</sup> Той е рядък (2-5% от първичните чернодробни карциноми) и се дефинира чрез наличие на недвусмислена хепатоцитна и билиарна диференциация. Средната възраст на пациентите е 56.5 години, доминира мъжкият пол; риско-

вите фактори са подобни на тези, водещи до развитие на хепатоцелуларен карцином – HBV-инфекция и чернодробна цироза. Патогенетично, освен произход от прогениторни клетки, се допуска трансдиференциация на клетки на хепатоцелуларен карцином (явлението се наблюдава след трансартериална хемоемболизация).<sup>26</sup> Бифенотипната диференциация на тумора се определя хистологично, без да има определен минимален процент за втората компонента, като съответните полета могат да демонстрират целия спектър на хистологични и цитологични модели, характерни респективно за хепатоцелуларен (ХЦК) и ХК. Компонентите могат да се разполагат една до друга или да се сливат, като в преходната зона често пролиферират клетки с интермедиерна (стволова) диференциация – дребни, с оскъдна цитоплазма, хиперхромни ядра с незабележими нуклеоли, аранжирани в нишки, повлекла или трабекули, разположени в обилна, фиброзна строма. Ако туморът е изграден само от интермедиерни клетки, симултанно експресирани маркери за хепатоцитна и билиарна диференциация, е препоръчително да се означава като интермедиерен карцином. При категоризацията на хепатоцелуларен-холангиоцелуларен карцином се фаворизира ролята на класическото H&E оцветяване, докато имунохистохимията има спомагателна функция. Основни маркери за доказване на карцинома включват HepPar-1, Arginase-1, CD10, pCEA за хепатална принадлежност и CK7/19 и ЕМА за билиарна; интермедиерните клетки експесират CK7/19, ЕМА,

EpCAM, HepPar-1, c-Kit, CD56, CD133, Vimentin (последните два маркера са позитивни само в тези клетки). Експресията на Nestin (маркер за прогениторни клетки) е специфична за хепатоцелуларен-холангиоцелуларен карцином, като надеждно го разграничава от иХК. Освен диагностично, експресията на Nestin в > 30% от туморните клетки има прогностично значение, идентифицирайки тумори с агресивно поведение и лоша прогноза.<sup>27</sup> Молекулярният профил на хепатоцелуларен-холангиоцелуларен карцином включва алтерации в *TP53* (45.3-80%), *TERT promoter* (23-70%), *IDH1/2* (0-11.8%), *AXINI* (10%) и др.

#### РІСО 7.

В последователни проучвания, публикувани през 2017 г. и 2018 г., *Akita et al.* доказват, че иХК с произход от големи жлъчни канали споделя клинични, хистологични и генетични характеристики на пХК, докато иХК, произхождащ от малки канали, представлява уникална подгрупа.<sup>28, 29</sup> Въпреки терминологичните различия, подобно заключение през 2014 г. правят и *Liau et al.*<sup>30</sup> При сравнение карциномите с произход от големи канали имат по-висок pT-стадий, по-честа перинеурална инвазия и по-ниска 5-годишна ОП (22% срещу 54%).<sup>29</sup> В същото проучване 91% от карциномите с произход от големи канали демонстрират перидуктална инфилтрация, докато 100% от карциномите с произход от малки канали формират туморна маса. Наличие на перидуктална инфилтрация (характеристика на карцином с произход от

големи канали) в предоперативни образни изследвания корелира с по-ниска ОП и преживяемост без рецидив (ПБР).<sup>31-33</sup> Молекулярни характеристики на карцином с произход от големи канали, като мутации в *KRAS* и *TP53*, също корелират с по-ниска ОП и по-висока честота на рецидиви в сравнение с пациенти с *IDH1/2* мутации (специфични за карцином с произход от малки канали) или „неопределени“ (без нито една от цитираните мутации).<sup>34,35</sup> Тумори, експресиращи S100P и TFF1 (маркери, характерни за карциноми с произход от големи канали), имат по-лоша прогноза от тумори, експресиращи CRP и CDH2 (карциноми с произход от малки канали).<sup>36</sup> Наличие на

циротичен фон е обичайно при карциноми с произход от малки канали; *Yuan et al.* доказват, че нециротични пациенти имат по-големи тумори, с по-ниска диференциация, повече склонни към съдова и периневрална инвазия и лимфни метастази.<sup>37</sup> Мултивариационен анализ показва, че наличие на HBV-инфекция и цироза е добър, а наличието на холелитиаза (характерна за пациенти с карцином с произход от големи канали) е лош прогностичен фактор. При сравнение, обаче, на карцином с произход от малки канали с карцином, произхождащ от терминални дуктули (холангиолокарцином), произход от малки жлъчни канали е неблагоприятен фактор.<sup>38</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### PICO 1

За хистологична класификация на прединвазивни неопластични лезии на жлъчни пътища и жлъчен мехур патолозите трябва да използват актуалната класификация на WHO за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].

#### PICO 2

В хистологичен отговор на хирургични материали от жлъчни пътища/жлъчен мехур патолозите трябва да докладват наличие на интрадуктални/интрахолецистични папиларни неоплазми поради тяхната прогностична значимост [високо качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<p><b>PICO 4</b> В биопсичен отговор на материали с екстрахепатален холангиокарцином патолозите трябва да отбелязват наличие на високостепенна дисплазия/карцином <i>in situ</i> (CIS) в резекционни линии поради корелации с рецидив и преживяемост [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 5</b> За хистологична класификация на инвазивни неопластични лезии на жлъчен мехур патолозите трябва да използват актуалната класификация на WHO за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 6</b> За хистологична класификация на инвазивни неопластични лезии на жлъчни пътища патолозите трябва да използват актуалната класификация на WHO за тумори на храносмилателен тракт [високо качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 7</b> В биопсични материали от интрахепатален холангиокарцином патолозите трябва да отдиференцират карциноми с произход от големи и от малки жлъчни канали с прогностична цел [ниско качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>PICO 3</b> При наличие на интрадуктални/интрахолецистични папиларни неоплазми в хирургични материали от жлъчни пътища/жлъчен мехур патолозите биха могли да обсъждат класифицирането им като тип 1 или тип 2 [ниско качество на доказателства].</p>



- Биопсични материали с холангиокарцином трябва задължително да се придружават от информация за точна локализация на тумора в черния дроб за отдиференциране на екстрахепатален (перихилусен) от интрахепатален холангиокарцином.
- Патолозите трябва да определят макроскопския модел на растеж (перидуктално инфилтриращ, маса-формиращ, тумор със смесен модел) поради корелация с хистологичен подтип и произход на интрахепаталния карцином от големи или малки жлъчни канали.
- За доказване на произход на карцином от големи жлъчни канали се препоръчват оцветявания за муцин, както и имунохистохимичен панел, включващ S100P и MUC5AC. При произход от малки канали оцветяванията за муцин са негативни, имунохистохимично се доказва експресия на CRP и N-cadherin.
- Бифенотипна диференциация на комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином се определя с рутинно H&E-оцветяване, като имунохистохимията има спомагателна функция.
- За отдиференциране от метастатични чернодробни тумори със сходна за холангиокарцином морфология трябва да се използва имунохистохимия.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31>.
2. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241 (5): 703-712. doi: 10.1097/01.sla.0000160817.94472.f. PMID: 15849506; PMCID: PMC1357125.
3. Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: The clinical features and surgical outcome of 25 cases. *J Surg Oncol* 2008; 97 (6): 508-512. doi: 10.1002/jso.20994. PMID: 18314868.
4. Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V, et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (2): 527-533. doi: 10.1111/jgh.13481. PMID: 27356284.



5. Wu X, Li B, Zheng C. Clinicopathologic characteristics and long-term prognosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: A retrospective study. *Eur J Med Res* 2023; 28 (1): 132. doi: 10.1186/s40001-023-01102-w. PMID: 36945047; PMCID: PMC10029268.
6. Krawczyk M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Podgórska J, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct – A comprehensive review. *Adv Med Sci* 2021; 66 (1): 138-147. doi: 10.1016/j.advms.2021.01.005. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556909.
7. Gordon-Weeks AN, Jones K, Harriss E, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Current Experience in Treating IPNB: Clinical and Pathological Correlates. *Ann Surg* 2016; 263 (4): 656-663. doi: 10.1097/SLA.0000000000001426. PMID: 26501712.
8. Kim JR, Jang KT, Jang JY, et al. Clinicopathologic analysis of intraductal papillary neoplasm of bile duct: Korean multicenter cohort study. *HPB (Oxford)* 2020; 22 (8): 1139-1148. doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.007. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31837945.
9. Harada F, Matsuyama R, Mori R, et al. Outcomes of surgery for 2010 WHO classification-based intraductal papillary neoplasm of the bile duct: Case-control study of a single Japanese institution's experience with special attention to mucin expression patterns. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (5): 761-768. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.532. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30389302.
10. Wu RS, Liao WJ, Ma JS, et al P. Epidemiology and outcome of individuals with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15 (5): 843-858. doi: 10.4251/wjgo.v15.i5.843. PMID: 37275447; PMCID: PMC10237022.
11. Adsay V, Jang KT, Roa JC, et al. Intrahepatic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are  $\geq 1.0$  cm): Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (9): 1279-12301. doi: 10.1097/PAS.0b013e318262787c. PMID: 22895264.
12. Kang JS, Lee KB, Choi YJ, et al. A comparison of outcomes in patients with intrahepatic papillary neoplasms or conventional adenocarcinomas of the gallbladder. *HPB (Oxford)* 2021; 23 (5): 746-752. doi: 10.1016/j.hpb.2020.09.011. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33092965.
13. Berger Y, Sullivan BJ, Leigh NL, et al. Gallbladder cancer: A single-institution 10-year experience-analysis of adenocarcinoma subtypes and tumors arising from intrahepatic papillary neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (8): 5167-5175. doi: 10.1245/s10434-022-11719-6. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35437668.
14. Nakanuma Y, Jang KT, Fukushima N, et al. A statement by the Japan-Korea expert pathologists for future clinicopathological and molecular analyses toward consensus building of intraductal papillary neoplasm of the bile duct through several opinions at the present stage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25 (3): 181-187. doi: 10.1002/jhbp.532. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29272078.
15. Kubota K, Jang JY, Nakanuma Y, et al. Clinicopathological characteristics of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: A Japan-Korea collaborative study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27 (9): 581-597. doi: 10.1002/jhbp.785. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32511838.
16. Yang CY, Huang WJ, Tsai JH, et al. Targeted next-generation sequencing identifies distinct clinicopathologic and molecular entities of intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Mod Pathol* 2019; 32 (11): 1637-1645. doi: 10.1038/s41379-019-0306-9. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31231124.
17. Aoki Y, Mizuma M, Hata T, et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct consist of two distinct types specifically associated with clinicopathological features and molecular phenotypes. *J Pathol* 2020; 251 (1): 38-48. doi: 10.1002/path.5398. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32100878.
18. Nakanuma Y, Nomura Y, Watanabe H, et al. Pathological characterization of intrahepatic papillary neoplasm: A recently proposed preinvasive neoplasm of gallbladder. *Ann Diagn Pathol* 2021; 52: 151723. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151723. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33725666.
19. Ke Q, Wang B, Lin N, et al. Does high-grade dysplasia/carcinoma in situ of the biliary duct margin affect the prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma? A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17 (1): 211. doi: 10.1186/s12957-019-1749-7. PMID: 31818290; PMCID: PMC6902589.
20. Alramadhan HJ, Lim SY, Jeong HJ, et al. Different oncologic outcomes according to margin status (high-grade dysplasia vs. carcinoma) in patients who underwent hilar resection for mid-bile duct cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (21): 5166. doi: 10.3390/cancers15215166. PMID: 37958339; PMCID: PMC10650487.

21. Choe JW, Kim HJ, Kim JS. Significance of dysplasia in bile duct resection margin in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective analysis. *World J Clin Cases* 2022; 10 (10): 3078-3087. doi: 10.12998/wjcc.v10.i10.3078. PMID: 35647116; PMCID: PMC9082700.
22. Tsukahara T, Ebata T, Shimoyama Y, et al. Residual carcinoma in situ at the ductal stump has a negative survival effect: An analysis of early-stage cholangiocarcinomas. *Ann Surg* 2017; 266 (1): 126-132. doi: 10.1097/SLA.0000000000001944. PMID: 27501166.
23. Uemura S, Higuchi R, Yazawa T, et al. Prognostic factors for surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28 (2): 826-834. doi: 10.1245/s10434-020-08835-6. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651697.
24. Wang H, Chen J, Zhang X, et al. Expert consensus on pathological diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 version). *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11 (7): 1553-1564. doi: 10.14218/JCTH.2023.00118. Epub 2023 Jul 24. PMID: 38161496; PMCID: PMC10752808.
25. Zhang YZ, Liu YC, Su T, et al. Current advances and future directions in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2024; 12: goae031. doi: 10.1093/gastro/goae031. PMID: 38628397; PMCID: PMC11018545.
26. Zen C, Zen Y, Mitry RR, et al. Mixed phenotype hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17 (8): 943-954. doi: 10.1002/lt.22314. PMID: 21491582.
27. Calderaro J, Di Tommaso L, Maillé P, et al. Nestin as a diagnostic and prognostic marker for combined hepatocellular- cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1586-1597. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.019. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35987274.
28. Akita M, Fujikura K, Ajiki T, et al. Dichotomy in intrahepatic cholangiocarcinomas based on histologic similarities to hilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2017; 30 (7): 986-997. doi: 10.1038/modpathol.2017.22. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28338651.
29. Akita M, Sofue K, Fujikura K, et al. Histological and molecular characterization of intrahepatic bile duct cancers suggests an expanded definition of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2019; 21 (2): 226-234. doi: 10.1016/j.hpb.2018.07.021. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30170977.
30. Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, et al. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod Pathol* 2014; 27 (8): 1163-1173. doi: 10.1038/modpathol.2013.241. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24406866.
31. Rhee H, Kim MJ, Park YN, An C. A proposal of imaging classification of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma into ductal and parenchymal types: Clinicopathologic significance. *Eur Radiol* 2019; 29 (6): 3111-3121. doi: 10.1007/s00330-018-5898-9. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30560357.
32. Park S, Lee Y, Kim H, et al. Subtype classification of intrahepatic cholangiocarcinoma using liver MR imaging features and its prognostic value. *Liver Cancer* 2022; 11 (3): 233-246. doi: 10.1159/000521747. PMID: 35949291; PMCID: PMC9218635.
33. Okumura K, Kozaka K, Kitao A, et al. Imaged periductal infiltration: Diagnostic and prognostic role in intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol Open* 2024; 12: 100554. doi: 10.1016/j.ejro.2024.100554. PMID: 38390438; PMCID: PMC10881313.
34. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 1003-10. doi: 10.1038/ng.3375. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26258846.
35. Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2018; 68 (3): 949-963. doi: 10.1002/hep.29764. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29278425; PMCID: PMC6599967.
36. Rhee H, Ko JE, Chung T, et al. Transcriptomic and histopathological analysis of cholangiolocellular differentiation trait in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2018; 38 (1): 113-124. doi: 10.1111/liv.13492. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28608943.
37. Yuan L, Luo X, Lu X, et al. Comparison of clinicopathological characteristics between cirrhotic and non-cirrhotic patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A large-scale retrospective study. *Mol Clin Oncol* 2017; 7 (4): 615-622. doi: 10.3892/mco.2017.1387. Epub 2017 Aug 22. PMID: 29046795; PMCID: PMC5639306.
38. Yamada M, Yamamoto Y, Sugiura T, et al. Comparison of the clinicopathological features in small bile duct and bile ductular type intrahepatic cholangiocarcinoma. *Anticancer Res* 2019; 39 (4): 2121-2127. doi: 10.21873/anticancer.13325. PMID: 30952758.

**2. 4. 2. ПРИНЦИПИ НА ПАТОЛОГИЧНО И ИМУНОХИСТОХИМИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ**

*Савелина ПОПОВСКА, Иван ИВАНОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с интрахепатален холангиокарцином (иХК) след терапевтична резекция наличие на съдова инвазия (микро- и макросъдова), метастатични лимфни възли, остатъчен тумор и множество туморни фокуси представляват ли рисков фактор за ранни рецидиви?

**PICO 2.** При пациенти с иХК след терапевтична резекция наличие на първичен тумор с голям размер, мултифокалност, наличие на метастази в лимфни възли и съдова инвазия корелира ли с обща преживяемост (ОП)?

**PICO 3.** При пациенти с резектабилен дистален холангиокарцином (дХК) наличие на първичен тумор с голям размер (включително по-висок Т-стадий), засягане на големи съдове, наличие на далечни метастази, лимфни метастази, ниска степен на диференциация, позитивен статус на резекционни линии, наличие на периневрална и лимфносъдова инвазия представляват ли рискови фактори за намалена преживяемост и развитие на ранни рецидиви?

**PICO 4.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) кои имунохистохимични маркери/панели притежават диагностична и прогностична стойност?

**PICO 5.** При пациенти с нерезектабилен или метастатичен ХК, лекувани с първа линия комбинирана химиоимунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), експресия на PD-L1 демонстрира ли предиктивна стойност за терапевтичен отговор?

**PICO 6.** При пациенти с ХК нива на PD-L1-експресия демонстрира ли прогностична стойност?

**PICO 7.** При пациенти с резециран карцином на жлъчен мехур (КЖМ) наличие на по-висок pT, позитивен pN-статус, съдова инвазия и остатъчен тумор корелират ли с неблагоприятна прогноза (риск от рецидиви и влошена преживяемост)?

**PICO 8.** При пациенти с резециран КЖМ кои имунохистохимични маркери/панели притежават предиктивна и прогностична стойност?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

### РІСО 1.

Няколко малки по обем ретроспективни проучвания демонстрират различни рисков фактори за рецидиви при иХК след резекция. Съгласно данни на *Hanazaki K, et al.* от проучване върху 20 пациенти, лекувани с хепатектомия през периода 1984-1998 г. по повод иХК, показват, че единствено наличие на нодални метастази е независим прогностичен фактор, влияещ върху преживяемост без болест (ПББ).<sup>1</sup> Ретроспективно проучване на *Nuzzo G, et al.*, проведено върху 55 пациенти, лекувани с хепатектомия през периода 1997-2008 г. по повод иХК, демонстрира, че стадият на тумора, неговата „множественост“ с наличие на четири и повече лезии и туморен грейдинг над втора степен (G2) са свързани с повишен риск от рецидиви.<sup>2</sup> В литературен обзор, публикуван от *Bekki Y, et al.*, свързаните с тумора рискови фактори включват брой на туморни огнища, туморен размер, статус на резекционни линии, наличие на съдова инвазия и наличие на метастази в регионални лимфни възли.<sup>3</sup>

Според метаанализ на *Choi WJ, et al.*, базиран на 10 (9) проучвания за периода 1990-2016 г. и включващи 4158 пациенти, като рискови фактори за ранни рецидиви са демонстрирани наличие на микросъдова инвазия (HR 1.57; 95%CI 1.17-2.10; I<sup>2</sup> = 0%), макросъдова инвазия (HR 1.76; 95%CI 1.46-2.13; I<sup>2</sup> = 0%), наличие на множествени тумори (HR 1.60; 95%CI 1.09-2.37; I<sup>2</sup> =

21%), наличие на позитивни лимфни възли (HR 1.42; 95%CI 1.17-1.71; I<sup>2</sup> = 0%) и на остатъчен тумор (HR 1.77; 95%CI 1.29-2.43; I<sup>2</sup> = 0%).<sup>4</sup>

### РІСО 2.

Според проучване на *Dhanasekaran R, et al.* върху 105 пациенти с иХК, извършено за периода 2000-2009 г., мултивариационен анализ показва, че напреднал клиничен стадий на болестта към момента на диагноза е значим рисков фактор за преживяемост ( $p = 0.027$ ).<sup>5</sup> В проучване на *Yu Th, et al.* се изследват кликопатологични характеристики и прогностични фактори при иХК при 4595 пациенти за периода 2004-2015 г. Резултати от мултивариационен анализ сочат, че висока степен на малигненост ( $p < 0.001$ ), туморен размер над  $\geq 5$  cm ( $p < 0.001$ ) и авансирал стадий по AJCC ( $p < 0.001$ ) са независими негативни прогностични фактори, свързани с намалена ОП.<sup>6</sup>

Според метаанализ на *Mavros MN, et al.*, базиран върху 57 ретроспективни проучвания и 4756 пациенти, по-голям туморен размер (HR 1.09; 95%CI 1.02-1.16; I<sup>2</sup> = 79%, Z = 2.70  $p < 0.001$ ), наличие на множествени тумори (HR 1.70; 95%CI 1.43-2.02; I<sup>2</sup> = 0%, Z = 6.02,  $p < 0.001$ ), наличие на метастази в лимфни възли (HR 2.09; 95%CI 1.80-2.43; I<sup>2</sup> = 0%, Z = 9.66,  $p < 0.001$ ), наличие на съдова инвазия (HR 1.87; 95%CI 1.44-2.42; I<sup>2</sup> = 33%, Z = 4.68,  $p < 0.001$ ) и ниска степен на туморна диференциация (HR 1.41; 95%CI 1.17-1.71; I<sup>2</sup> = 0%, Z = 3.57,  $p < 0.001$ ) (оценено при 561 пациенти) са фактори, корелиращи с ниска ОП.<sup>7</sup>

### PICO 3.

Проучване на *Groot Koerkamp B, et al.*, обхващащо две кохорти от пациенти (173 в извеждаща и 133 във валидационна кохорта) за периода 1991-2012 г., анализира преживяемостта след отстраняване на дХК и прогностичните фактори. Резултатите показват, че при мултивариационен анализ преживяемостта е асоциирана със статус на лимфни възли ( $p < 0.001$ ), степен на диференциация ( $p < 0.001$ ) и статус на резекционни линии ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup> Проучване върху преживяемост след резекция при 1128 пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК) на фона на първичен склерозиращ холангит показва прогностичната роля за обща преживяемост (ОП) на редица морфологични фактори. При унивариационен Сох-регресионен анализ морфологичните параметри, свързани с ОП, са Т-стадий (HR 1.35; 95%CI 1.16-1.57,  $p < 0.001$ ), статус на лимфни възли (HR 1.79; 95%CI 1.54-2.08,  $p < 0.001$ ), наличие на периневрална инвазия (HR 1.61; 95%CI 1.34-1.93,  $p < 0.001$ ), ниска степен на диференциация (HR 1.14; 95%CI 1.06-1.23,  $p < 0.001$ ) и статус на резекционни линии (HR 1.67; 95%CI 1.43-1.95,  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

В метаанализ на *Liang L, et al.*, базиран върху 45 проучвания през периода 1996-2018 г. върху 7338 пациенти, сред морфологичните фактори, имащи отношение към ОП, са туморен размер (HR 1.27; 95%CI 1.04-1.55,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 55\%$ ), засягане на големи съдове (HR 1.61 95%CI 1.09-2.38,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 70\%$ ), наличие на далечни метастази (HR 17.60; 95%CI 2.01-154.09,  $p =$

0.01,  $I^2 = 89\%$ ), Т-стадий (HR 1.96; 95%CI 1.47-2.61,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 48\%$ ), засягане на лимфни възли (HR 2.06; 95%CI 1.83-2.31,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 71\%$ ), степен на диференциация (HR 2.03; 95%CI 1.69-2.44,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 89\%$ ), статус на резекционни линии (HR 2.34; 95%CI 1.89-2.89,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 90\%$ ), наличие на периневрална инвазия (HR 2.37; 95%CI 1.59- 3.55,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 54\%$ ) и лимфносъдова инвазия (HR 1.41; 95%CI 1.15-1.73,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ).<sup>10</sup>

Според метаанализ на *Liang L, et al.*, базиран върху 45 проучвания, проведени през периода 1996-2018 г. и обхващащ 7338 пациенти, сред морфологичните фактори, имащи отношение към преживяемост без рецидив (ПБР), са наличие на позитивни резекционни линии (HR 1.96; 95%CI 1.47-2.61,  $p = 0.20$ ,  $I^2 = 38\%$ ) и наличие на туморни метастази в лимфни възли (HR 2.06; 95%CI 1.83-2.31,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 84\%$ ).<sup>10</sup>

Проучване върху 88 пациенти с хистопатологично доказан периферен ХК, подложени на хирургично лечение с лечебно намерение, показва, че при многофакторен анализ преживяемостта без болест (ПББ) е достоверно свързана с патологичния N-статус (HR 2.95; CI 1.51-5.90,  $p = 0.002$ ).<sup>11</sup>

### PICO 4.

Според литературен обзор при пациенти с ХК са известни няколко маркера с диагностична и прогностична значимост: фасцин (fascin), рецептор на епидермалния растежен фактор (EGFR), MUC1, MUC4, p27, HSP27, HDGF, MUC6, p16, p-4EBP1, S100A4, алфа-SMA, кератин 903 и TROP2.<sup>12</sup>

Систематичен преглед с метаанализ на 73 проучвания с 4126 пациенти демонстрира фасцин (HR 2.58; 95%CI 1.19-5.58), EGFR (HR 1.79; 95%CI 1.14-2.8), MUC1 (HR 2.52; 95%CI 1.49-4.26), MUC4 (HR 2.45; 95%CI 1.56-3.86) и p27 (HR 0.29; 95%CI 0.14-0.6) като прогностични биомаркери, свързани с ОП.<sup>13</sup>

Метаанализ върху ролята на MUC4 при ХК, обхващащ 5 проучвания с общо 249 пациенти, установява наличие на умерена и изразена позитивност за MUC4, свързана със значимо по-лоша преживяемост срещу ниска позитивност или липса на оцветяване (HR 3.04; 95%CI 2.25-4.12,  $I^2 = 3.10\%$ ,  $p = 0.39$ ).<sup>14</sup>

Ретроспективно проучване, проведено през периода 2014-2021 г. върху 195 пациенти с иХК (65 случая), метастатични чернодробни тумори (65 случая) и хепатоцелуларни карциноми (65 случая), показва, че експресия на СК7 при иХК корелира с ОП, а наличие на умерена/интензивна СК7-експресия е положителен прогностичен биомаркер (HR 2.42; 95%CI 1.1-5.33,  $p = 0.028$ ).<sup>15</sup> Резултати от същото проучване демонстрират, че експресия на СК7, СК19, СЕА, СА19-9, Hep Par 1, Glypican 3, CD34, CDX2 и СК20 при иХК, хепатоцелуларен карцином и чернодробни метастази показва статистически значими разлики ( $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

Редица маркери могат да се използват за разграничаване на първични тумори на жлъчни пътища от метастатични лезии с произход от гастро-

интестинален тракт – СК7, СК20, CDX2, SATB2, СК19; от карцином на гърда – GCDFP-15, mammaglobin, GATA3; от невроендокринни тумори – chromogranin A, synaptophysin, CD56; от белодробен карцином и карцином на щитовидна жлеза – TTF1, Napsin A; от първични хепатоцелуларни карциноми – Arginase-1, HepPar-1, p-CEA, CD10 и Glypican-3; от епителоиден хемангиоендотелиом – ERG, CD31, CD34, FLI1 и panCK AE1/AE3.<sup>16</sup> Редом с общите маркери, експресирани от тумори на жлъчни пътища и включващи ЕМА (MUC1), cytokeratin 7 и cytokeratin 19, в практиката намират приложение и панели от маркери, позволяващи разграничаване на карциноми от малки жлъчни канали (Small-Duct Type), сходни с аденокарциномния компонент на смесени хепато-холангиоцелуларни карциноми [позитивни за CD56 (NCAM), C-reactive protein, N-cadherin, VAP1], от карциноми от големи канали, сходни с периферни холангиокарциноми [позитивни за MUC5AC, MUC6, S100P, TFF1, AGR2, MMP7 (загуба на) SMAD4].<sup>17, 18</sup> Разграничаването е важно в контекста на по-неблагоприятна прогноза при карциноми от големи канали.<sup>17</sup> Според специфичния хистологичен вариант изборът на имунохистохимични маркери може да варира значително.

#### **PICO 5.**

Според резултати от ретроспективно мултицентрично проучване (фаза II) върху ефекта от терапия с ИЧИ при една група от 54 пациенти с рефрактерен на терапия авансирал билиарен карцином нивото на експресията на

PD-L1 в туморни клетки корелира с увеличена преживяемост без прогресия (ПБП) както при прагова стойност  $\geq 1\%$  (HR 0.23; 95%CI 0.10-0.51,  $p < 0.001$ ), така и при прагова стойност  $> 10\%$  (HR 0.37; 95%CI 0.17-0.84,  $p = 0.02$ ). Същото проучване показва липса на връзка на нивото на експресия на PD-L1 и ОП.<sup>19</sup>

Обзорна статия, разглеждаща предиктивната роля на PD-L1 в контекста на използване на таргетна терапия при карциноми на билиарния тракт (терапия с ИЧИ), включва няколко проучвания, в това число цитираното по-горе. Авторите заключават, че ролята на експресията на PD-L1 като предиктор спрямо отговора към терапия с ИЧИ е неясен и предстои да се определи.<sup>20</sup>

Метаанализ на 25 проучвания с общо 1055 пациенти, посветен на оценка на първичен клиничен изход при пациенти с карциноми на билиарния тракт, лекувани с анти-PD-1/PD-L1 агенти според PD-L1-експресия, показва, че степента на обективен отговор (COO) при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти, не се отличава значимо (OR 1.56; CI95% 0.94-2.56,  $I^2 = 37.7\%$ ,  $p = 0.085$ ).<sup>21</sup> Според същия метаанализ при 8 проучвания с общо 310 пациенти степента на контрол на болестта (СКБ) при PD-L1-позитивни, сравнена с PD-L1-негативни пациенти, не се отличава значимо (OR 1.84; CI95% 0.88-3.82,  $I^2 = 39.7\%$ ,  $p = 0.104$ ).<sup>21</sup> Допълнително, при метаанализ, обхващащ 24 проучвания с общо 802 пациенти, се уста-

новява, че ПБП е по-добра при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти (HR 0.54; CI95% 0.41-0.71,  $I^2 = 54.2\%$ ,  $p < 0.001$ ), а анализ върху 21 проучвания, включващи 704 случая, показва, че ОП е по-добра при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти (HR 0.58; CI95% 0.47-0.72,  $I^2 = 0.0\%$ ,  $p < 0.001$ ). Прави впечатление сериозното вариране в използваните прагови стойности на позитивност за PD-L1, както и различните използвани антители, което вероятно допринася за наличие на вариации в получените резултати в отделните проучвания.<sup>21</sup>

#### РІСО 6.

Метаанализ на 18 проучвания, обхващащи 2012 пациенти с ХК, установява, че PD-L1-експресията е значим прогностичен фактор за ниска ОП и при пациенти с висока експресия корелира с увеличен шанс за по-висока смъртност с 58% (HR 1.58; 95%CI 1.30-1.92,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 65.7\%$ ).<sup>22</sup> Не се установява статистически значима връзка с ПБП (HR 1.03; 95%CI 0.68-1.55,  $p = 0.895$ ,  $I = 72.6\%$ ). Висока експресия на PD-L1, обаче, корелира с ниска степен на диференциация и наличие на метастази в регионални лимфни възли при пациенти с ХК. Заключениеето на авторите е, че експресията на PD-L1 се асоциира с лоша ОП и може да се обсъжда като прогностичен биомаркер при пациенти с ХК.<sup>22</sup>

Според метаанализ на *Lei C, et al.*, базиран на 15 независими проучвания и 1776 пациенти с карцином на билиарен тракт, висока експресия на

PD-L1 корелира с лоша ОП ( $n = 15$ ; HR 1.79; 95%CI 1.55-2.07,  $p < 0.0001$ ; *Begg's test* ( $p = 0.921$ ), *Egger's test* ( $p = 0.581$ ).<sup>23</sup>

#### **PICO 7.**

В ретроспективно проучване върху 62 случая на „локализиран“ КЖМ е установено, че при унивариационен анализ клиничният Т-стадий, патологичният стадий и радикалната резекция (R0) са свързани както с ПББ, така и с ОП.<sup>24</sup> Същевременно статусът на лимфни възли и степента на злокачественост (G) корелират с ПББ. Наличие на периневрална инвазия и развитие на рецидив са свързани с ОП.<sup>24</sup> Според проучване на *Negi SS, et al.*, проведено за периода 2003-2009 г. при 98 пациенти с КЖМ, 57 от които са лекувани хирургично с радикално отстраняване на тумора, е установено, че при многопроменлив (p)Т-стадий, степен на туморна диференциация (G) и съотношение на метастатични към изследвани лимфни възлите са независими предиктори за ПББ. Авторите установяват линейна корелация между абсолютния брой на изследвани лимфни възли и съотношението на метастатични към изследвани лимфни възли ( $r = 0.249$ ,  $p < 0.001$ ). За оптимален абсолютен брой на изследвани лимфни възли авторите приемат 6 броя, а за оптимално съотношение на метастатични към изследвани лимфни възли – 0.50.<sup>25</sup> Резултати от мултицентрично (133 центъра) ретроспективно кохортно проучване за оперативен контрол на КЖМ (OMEGA), включващо 3676 пациенти с резециран карцином за периода 2010-2020 г., показва, че ПББ

корелира с Т-стадия: за T1b – HR 3.12 (95%CI 1.53-6.38,  $p = 0.0020$ ), за T2 – HR 6.80 (95%CI 3.47-13.29,  $p < 0.0010$ ), за T3 – HR 15.41 (95%CI 7.83-30.04,  $p < 0.0010$ ), за T4 – HR 13.55 (95%CI 6.65-27.62,  $p < 0.0010$ ), за нодален статус N1 – HR 1.97 (95%CI 1.59-2.44,  $p < 0.0010$ ), за N2-статус – HR 3.08 (95%CI 2.53-3.75,  $p < 0.0010$ ), за Nx-статус – HR 1.90 (95%CI 1.65-2.17,  $p < 0.0010$ ) и за статус на резекционни линии R1 – HR 1.90 (95%CI 1.63-2.21,  $p < 0.0010$ ). Общата преживяемост корелира с Т-стадия: за T1b – HR 1.76 (95%CI 1.09-2.83,  $p = 0.021$ ), за T2 – HR 3.17 (95%CI 2.06-4.89,  $p < 0.0010$ ), за T3 – HR 7.68 (95%CI 4.94-11.94,  $p < 0.0010$ ), за T4 – HR 7.47 (95%CI 4.60-12.15,  $p < 0.0010$ ), за нодален статус N1 – HR 1.71 (95%CI 1.50-1.96,  $p < 0.0010$ ), за N2 – HR 3.00 (95%CI 2.49-3.63,  $p < 0.0010$ ), за Nx – HR 1.99 (95%CI 1.64-2.41,  $p < 0.0010$ ) и за статус на резекционни линии R1 – HR 1.80 (95%CI 1.56-2.08,  $p < 0.0010$ ).<sup>26</sup> Ретроспективно проучване върху 366 пациенти с КЖМ, включващо различни хистологични варианти, лекувани хирургично, показва, че N-стадий (HR 1.856; 95%CI 1.466-2.350,  $p < 0.001$ ), M-стадий (HR 2.190; 95%CI 1.475-3.250,  $p < 0.001$ ) и хистологичната степен на злокачественост (G) (HR 1.398; 95%CI 1.048-1.864,  $p = 0.023$ ) са независими прогностични фактори за ОП.<sup>27</sup> В това проучване Т-стадий (HR 1.154; 95%CI 0.744-1.791,  $p = 0.522$ ) и хистологичен вариант (HR 1.261; 95%CI 0.835-1.906,  $p = 0.271$ ) не са установени като независими прогностични фактори.<sup>27</sup> Според резултати от ретроспективно проучване на *Ramalhosa F, et al.* върху 41 пациенти, оперирани по повод



КЖМ през периода 2008-2019 г., сред факторите, свързани с намалена ОП, попадат морфологичен вариант (вариант, различен от аденокарцином, е по-неблагоприятен в сравнение с аденокарцином) (HR 3.32,  $p = 0.022$ ), стадий на заболяването > стадий II (HR 10.35,  $p = 0.002$ ), позитивен нодален статус (HR 6.55,  $p < 0.001$ ), лимфносъдова инвазия (HR 8.96,  $p < 0.001$ ), инвазия на чернодробен паренхим (HR 6.86,  $p < 0.001$ ), инвазия на жлъчни пътища (HR 3.50,  $p = 0.033$ ) и ангажиране на резекционни линии (HR 11.79,  $p < 0.001$ ).<sup>28</sup>

Метаанализ на *Alrawashdeh W, et al.*, базиран върху 6 проучвания и 1470 пациенти (включително T2a = 787 и T2b = 683), показва, че при пациенти с T2b се наблюдават значимо по-често рецидиви срещу група с T2a (OR 3.19; 95%CI 1.40-7.28,  $p = 0.006$ ). Налице е значима хетерогенност между проучванията ( $I^2 = 77.1\%$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>29</sup> Резултати от същата публикация показват, че болест-специфичната преживяемост (БСП), базирана върху данни от 3 проучвания с 298 пациенти (включително T2a = 179 и T2b = 119), не показва статистически значима разлика между изследваните групи с T2a и T2b (HR 3.0; 95%CI 0.79-11.37,  $p = 0.11$ ), при липса на значима хетерогенност в проучванията ( $I^2 = 49\%$ ,  $p = 0.14$ ).

#### PICO 8.

Според данни от проучване на *Neyaz A, et al.* при 268 случая на КЖМ,

включително 233 първични и 35 метастатични карцинома, p53 се експресира при 44.8%, VEGF – при 79.4%, EGFR – при 34.6% и HER2 – при 27.3%. Проучването установява, че експресията на маркерите не е свързана значимо със степен на злокачественост (с изключение на VEGF,  $p = 0.027$ ), стадий, хистологичен вариант (с изключение на VEGF,  $p = 0.018$ ) и наличие на метастази.<sup>30</sup> Друго проучване върху 41 пациенти с КЖМ, лекувани хирургично през периода 2008-2019 г., не показва значима връзка на HER2-статус с преживяемост ( $p = 0.649$ ).<sup>28</sup> Висока експресия на CD44 и ALDH1 също не е свързана значимо с преживяемостта (съотв.  $p = 0.868$  за CD44 и  $p = 0.914$  за ALDH1). Авторите не установяват MMR-дефицит в цитираното проучване.

Според обзор на *García P, et al.* редица имунохистохимични маркери показват връзка с преживяемост при пациенти с КЖМ, включително p53 (свърхекспресия, свързана с намалена преживяемост), HER2 (свърхекспресия, свързана с лоша преживяемост), EGFR (висока експресия, свързана с лоша прогноза), VEGF-A (висока експресия, свързана с лоша прогноза при авансирал КЖМ), Notch 1 и Notch 3 (експресия, свързана с лоша прогноза), MUC5AC (понижена експресия, свързана с намалена ОП) и CD24 (експресия, свързана с намалена ОП).<sup>31</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**РICO 1**

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином след терапевтична резекция като рискови фактори за възникване на ранни рецидиви патолозите трябва да оценяват: наличие на съдова инвазия (микро- и макросъдова), статус на регионални лимфни възли, състояние на резекционни линии и наличие на множество туморни фокуси [умерено качество на доказателства].

**РICO 2**

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином след терапевтична резекция като фактори, свързани с обща преживяемост, патолозите трябва да оценяват: размер на тумора, наличие на мултифокалност, наличие на метастази в лимфни възли, наличие на съдова инвазия и степен на диференциация [умерено качество на доказателства].

**РICO 3**

При пациенти с резектабилен дистален холангиокарцином като фактори, свързани с обща преживяемост, патолозите трябва да оценяват: размер на тумора, включително T-стадий, наличие на засягане на големи съдове, наличие на далечни метастази, ангажиране на лимфни възли, степен на диференциация, статус на резекционни линии, наличие на периневрална и лимфносъдова инвазия; като фактори, свързани с преживяемост без болест, патолозите трябва да оценяват: статус на резекционни линии и нодален статус [умерено качество на доказателства].

**РICO 4**

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином патолозите трябва да обсъждат панели от CK7, CK19, CEA, GATA3, GCDFFP15, TTF1, CA19-9, Hep Par 1, Glypican 3, CD34, CDX2 и CK20 и други

<b>СИЛНА</b>	<p><b>РICO 5</b> При пациенти с нерезектабилен или метастатичен холангиокарцином, кандидати за първа линия химиоимунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори, клиницистите не трябва да изследват PD-L1-експресия в туморни клетки като предиктивен маркер, освен в рамките на клинични проучвания [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>РICO 7</b> При пациенти с резециран карцином на жлъчен мехур патолозите трябва да оценяват pT, pN, общ брой изследвани лимфни възли, степен на диференциация и състояние на резекционни линии [високо качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>РICO 4</b> При пациенти с холангиокарцином патолозите биха могли да обсъждат изследване на fascin, EGFR, MUC1 и MUC4 като маркери с прогностична стойност (предимно в контекста на клинични проучвания) [ниско качество на доказателства].</p> <p><b>РICO 6</b> При пациенти с холангиокарцином клиницистите биха могли да използват PD-L1-експресия като прогностичен биомаркер за лоша обща преживяемост [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>РICO 8</b> При резециран карцином на жлъчен мехур патолозите биха могли да обсъждат употреба на имунохистохимични маркери, като p53, HER2, EGFR, VEGF-A, с прогностично и предиктивно значение само в рамките на клинични изпитвания [ниско качество на доказателства].</p>



- **При пациенти с интрахепатален и екстрахепатален холангиокарцином патолозите трябва да стадират според актуалната ревизия на TNM-класификацията.**
- **При карцином на жлъчен мехур патолозите трябва да отбелязват наличие на съдова и периневрална инвазия, ангажиране на чернодробен паренхим и жлъчни пътища, както и да стадират болестта според актуалната ревизия на TNM-класификацията.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozaawa N, et al. Prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection: Univariate and multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49 (44): 311-316. PMID: 11995440.
2. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 2010; 62: 11-19. <https://doi.org/10.1007/s13304-010-0007-x>.
3. Bekki Y, Von Ahrens D, Takahashi H, et al. Recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma – review. *Front Oncol* 2021; 11: 776863. doi: 10.3389/fonc.2021.776863.
4. Choi WJ, Williams PJ, Claasen MPAW, et al. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative-intent resection. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 4337-4353. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11463-x>.
5. Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29 (4): 1259-1267. doi: 10.3892/or.2013.2290.
6. Yu Th, Chen X, Zhang Xh, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A population-based study. *Sci Rep* 2021; 11: 3990. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83149-5>.
7. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149 (6): 565-574. doi:10.1001/jamasurg.2013.5137.
8. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma – development and external validation of a prognostic nomogram. *Ann Oncol* 2015; 26: 1930-1935. doi:10.1093/annonc/mdv279.
9. Jansson H, Olthof PB, Bergquist A, et al. Outcome after resection for perihilar cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: An international multicentre study. *HPB (Oxford)* 2021; 23 (11): 1751-1758. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.011.
10. Liang L, Li C, Jia H-D, et al. Prognostic factors of resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of high-quality studies. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2021; 14: doi:10.1177/2631774521993065.
11. Geers J, Jaekers J, Topal H, et al. Predictors of survival after surgery with curative intent for perihilar cholangiocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2020; 18 (1): 286. doi: 10.1186/s12957-020-02060-x. PMID: 33143698; PMCID: PMC7641817.

12. Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Current perspectives. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1131-1142. doi: 10.2147/OTT.S93629. PMID: 28260927; PMCID: PMC5328612.
13. Ruys AT, Groot Koerkamp B, Wiggers JK, et al. Prognostic biomarkers in patients with resected cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 487-500. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3286-x>.
14. Li B, Tang H, Zhang A, Dong J. Prognostic role of mucin antigen MUC4 for cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11 (6): e0157878. doi: 10.1371/journal.pone.0157878. PMID: 27305093; PMCID: PMC4909222.
15. Mocan LP, Rusu I, Melincovici CS, et al. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis between intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma and liver metastasis, as well as its prognostic value. *Diagnostics* 2023; 13: 1542. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091542>.
16. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021; 113: 158-169. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-252>.
17. Choi JH, Thung SN. Recent advances in pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers* 2024; 16: 1537. <https://doi.org/10.3390/cancers16081537>.
18. Guedj N. Pathology of cholangiocarcinomas. *Curr Oncol* 2023; 30: 370-380. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010030>.
19. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6 (6): 888-894. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0930. PMID: 32352498; PMCID: PMC7193528.
20. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. PD-L1, TMB, MSI, and other predictors of response to immune checkpoint inhibitors in biliary tract cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (3): 558. doi: 10.3390/cancers13030558. PMID: 33535621; PMCID: PMC7867133.
21. Yoon SB, Woo SM, Chun JW, et al. The predictive value of PD-L1 expression in response to anti-PD-1/PD-L1 therapy for biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2024; 15: 1321813. doi: 10.3389/fimmu.2024.1321813.
22. Xie Q, Wang L, Zheng S. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Disease Markers* 2020; Article ID 1817931, 12 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1817931>.
23. Lei C, Peng X, Gong X, et al. Prognostic role of programmed death-ligand 1 expression in patients with biliary tract cancer: A meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11 (24): 12568-12580. doi: 10.18632/aging.102588. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31881008; PMCID: PMC6949100.
24. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Seker M, et al. Prognostic factors for operated gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50 (3): 451-457. doi: 10.1007/s12029-018-0099-y. PMID: 29637517.
25. Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: Location, count or ratio? *J Gastrointest Surg* 2011; 15 (6): 1017-1025. doi: 10.1007/s11605-011-1528-4. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21487831.
26. Balakrishnan A, Barmounakis P, Demiris N, et al. Surgical outcomes of gallbladder cancer: The OMEGA retrospective, multicentre, international cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; 59: 101951. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101951. PMID: 37125405; PMCID: PMC10130604.
27. Cai Zq, Guo P, Si Sb, et al. Analysis of prognostic factors for survival after surgery for gallbladder cancer based on a Bayesian network. *Sci Rep* 2017; 7: 293. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00491-3>.
28. Ramalhosa F, Amaral MJ, Seródio M, et al. Clinicopathological prognostic factors for gallbladder carcinoma: A retrospective study. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13 (4): 1997-2006. doi: 10.21037/jgo-22-61. PMID: 36092357; PMCID: PMC9459180.
29. Alrawashdeh W, Kamarajah SK, Gujjuri RR, et al. Systematic review and meta-analysis of survival outcomes in T2a and T2b gallbladder cancers. *HPB (Oxford)* 2022; 24 (6): 789-796. doi: 10.1016/j.hpb.2021.12.019. Epub 2021 Dec 30. PMID: 35042673.

30. Neyaz A, Husain N, Gupta S, et al. Investigation of targetable predictive and prognostic markers in gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9 (1): 111-125. doi: 10.21037/jgo.2017.10.02. PMID: 29564177; PMCID: PMC5848045.
31. García P, Lamarca A, Díaz J, et al. Current and new biomarkers for early detection, prognostic stratification, and management of gallbladder cancer patients. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (12): 3670. doi: 10.3390/cancers12123670. PMID: 33297469; PMCID: PMC7762341.

### 2. 4. 3. ЦИТОЛОГИЯ НА БИЛИАРЕН И ПЕРИТОНЕАЛЕН ЛАВАЖ

Свитлана БАЧУРСКА

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) ендоскопска четкова цитология (ЕЧЦ), сравнена с интрадуктална биопсия (ИБ), притежава ли по-добра диагностична стойност?

**PICO 2.** При пациенти, суспектни за ХК, добавяне на флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) към ЕЧЦ демонстрира ли полза за диагностична стойност?

**PICO 3.** При пациенти с резектабилен холангиокарцином позитивна перитонеална цитология (ППЦ) демонстрира ли прогностична стойност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### PICO 1.

Два метаанализа на 32 изследвания (1123 пациенти) и 9 ретроспективни изследвания (750 пациенти) установяват сходна специфичност и чувствителност на ЕЧЦ и ИБ, като комбиниране на двата метода повишава диагностична чувствителност в незначителна степен.<sup>1,2</sup> *Seung Ben Yoon et al.* съобщават за диагностична чувствителност на ЕЧЦ, ИБ и комбиниране съотв. 56.0% (95%CI 48.8-63.1,  $I^2 = 83.0\%$ ), 67.0% (95%CI 60.2-73.5,  $I^2 = 72.5\%$ ) и 70.7% (95%CI 64.1-76.8,  $I^2 = 42.7\%$ ).<sup>1</sup> *Navaneethan et al.* откриват чувствителност и специфичност на ЕЧЦ, ИБ и комбинация от двата метода съотв. 45% (95%CI 40-50) и 99% (95%CI 98-100) за ЕЧЦ, 48.1% (95%CI 42.8-53.4) и

99.2% (95%CI 97.6-99.8%) за ИБ и 59.4% (95%CI 53.7-64.8%) и 100% (95%CI 98.8-100.0) за комбинация от двата метода.<sup>2</sup>

Друг систематичен преглед, фокусиран върху върху ЕЧЦ и ЕБ с помощта на холангиоскопия, установява диагностично предимство на последния метод.<sup>3</sup> Резултати от 17 проучвания показват за ЕЧЦ висока диагностична точност – 87% (95%CI 84-90), чувствителност и специфичност – 52% (95%CI 34-69) и 99% (95%CI 93-100), а диагностичната точност на холангиоскопия е съотв. 96% (95%CI 94-97%), чувствителност и специфичност – 65% (95%CI 35-87) и 97% (95%CI 87-99). Авторите подчертават необходимост да се взема под внимание недостатъците на холангиоскопията, а именно трудности

на пасажа при налични стриктури и свързаната с това възможна мукозна травма, опорочаваща качеството на биопсияния материал, както и асоцираните с процедурата странични реакции като холангит и др. В качествено отношение чрез метарегионен анализ се идентифицира разнородност между изследванията според качеството им (т.е. дизайн на изследването и индексен тест и референтни стандартни дефиниции). Количествено чрез унивариационна метарегиония се идентифицира значима хетерогенност на холангиоскопия с прицелни биопсии ( $p < 0.05$ ). Унивариационна метарегиония не установи никакви значими източници на хетерогенност за ЕЧЦ.<sup>3</sup>

Метаанализ на 11 диагностични проучвания върху 874 пациенти с първичен склерозиращ холангит (ПСХ) установява чувствителност от 43% (95%CI 35-52) и специфичност от 97% (95%CI 95-98) на ЕЧЦ.<sup>4</sup> Това означава, че при позитивен резултат от ЕЧЦ пациентът има 20 пъти по-висок риск за малигна диагноза. Метаанализът демонстрира положителна предиктивна стойност от 8.87 (95%CI 4.08-19.28) и негативна предиктивна стойност от 0.56 (95%CI 0.40- 0.79). Авторите заключават, че ЕЧЦ е надежден метод както за диагностициране на ХК, така и за изключване на доброкачествени стриктури при ПСХ. В този метаанализ е налице значителна степен на хетерогенност. За съжаление, анализът за чувствителност не идентифицира точен източник на хетерогенност, като авторите коментират възможна връзка с опит при ендоскопист и/или цитопатолог.<sup>4</sup>

#### **PICO 2.**

Два метаанализа изследват диагностична точност на FISH, като и двата стратифицират резултатите на FISH полизомия и FISH тризомия. Единият метаанализ включва 11 ретроспективни проучвания и открива чувствителност, специфичност и диагностична точност на FISH полизомия съответно 50% (95%CI 39-62), 96% (95%CI 86-99) и 69% (95%CI 64- 73).<sup>3</sup> Идентифицираната чувствителност и специфичност на FISH тризомия е много по-ниска, съответно 32% (95%CI 22-44) и 72% (95%CI 61-81), а диагностичната точност е 47% (95%CI 43-51). С помощта на метарегионен анализ се идентифицира разнородност между изследванията според качеството им (т.е. дизайн на изследването и индексен тест и референтни стандартни дефиниции). Количествено чрез унивариационна метарегиония се идентифицира значителна хетерогенност на холангиоскопия с прицелни биопсии ( $p < 0.05$ ). Унивариационната метарегиония не установява никакви значими източници на хетерогенност за ЕЧЦ чрез FISH.

Вторият метаанализ установява чувствителност и специфичност на FISH съответно 68% (95%CI 61-74) и 70% (95%CI 66-73) и съотношение на диагностичните шансове (DOR) от 7.24 (95%CI 3.93-13.36).<sup>5</sup> Този систематичен преглед, подобно на първия, открива разлики между FISH полизомия и FISH тризомия. Авторите предполагат, че FISH полизомията е силно специфична, обаче ограничената чувствителност на FISH подчертава необхо-



димост от идентифициране на други маркери, необходими за ранно откриване на ХК при пациенти с първичен склерозиращ холангит.<sup>4</sup> Най-големият недостатък на метаанализа е включване на проучвания от един единствен център поради ниската честота на ХК. В резултат на това съществува възможност един и същи пациент да бъде включен в различни проучвания, прекриващи се във времето. От друга страна, FISH е извършен, използвайки единствен кит, което намалява възможността за хетерогенност при интерпретация на резултати.

### **РИСО 3.**

Липсва систематичен преглед и/или метаанализ. Ретроспективно проучване анализира 137 пациенти с екстрахепатален ХК, подложени на хирургично лечение с период за проследяване 36.9 месеца.<sup>6</sup> Резултатите констатира ППЦ при 5 (3.6%) и негативна перитонеална цитология (НПЦ) при 132 (96.4%) пациенти. Средната обща преживяемост (ОП) при пациенти с НПЦ е 6.45 години, а общата едно-, 2- и 5-годишна преживяемост е съответно 86.5%, 75.3% и 51.6%. От друга страна, средна ОП при пациенти с ППЦ е 2.56 години, а общата едно-, 2- и 5-годишна преживяемост е съответно 60.0%, 60.0% и 40.0%. Резултатите на изследването демонстрират, че позитивен нодален статус ( $p < 0.001$ ), перинеурална туморна инвазия ( $p = 0.014$ ) и липса на използване на адювантна химиотерапия ( $p < 0.001$ ), но не и ППЦ, корелират с по-лоша ОП.

Второ ретроспективно проучване в същата медицинска институция анализира 231 пациента с ХК за периода от 2009–2021 г.<sup>7</sup> Авторите установяват 11 (4.7%) ППЦ пациенти и 220 (95.2%) негативни пациенти. Периодът без прогресия за двете групи е съответно 12.0 и 60.7 месеца ( $p = 0.0005$ ), а ОП е съответно 17.0 месеца и 60.6 месеца ( $p = 0.008$ ). Резултатите демонстрират асоциация между наличие на множество метастази в лимфни възли и ППЦ (съответно OR 5.84,  $p = 0.031$ ; OR 5.28,  $p = 0.021$ ). Пациентите с ППЦ показват по-ранно настъпване на рецидив и по-кратък период на преживяемост в сравнение с тези с отрицателна цитология. И двете проучвания са извършени в един и същи медицински център в припокриващ се период от време (2006-2019 г. и 2009-2021 г.), т.е. има вероятност един и същи пациент да е включен и в двете изследвания. Другият недостатък е изключително нисък брой на пациенти с идентифицирани ППЦ. Второто проучване открива парадокс на средния период без прогресия и ОП в групата с негативна цитология. В цитологично негативната група 103 пациенти са починали по време на проследяването, сред тях 22 (21.3%) са починали без цитологично потвърден рецидив. От друга страна, в групата с ППЦ общо 9 пациенти са починали по време на проследяването и сред тях един (11.1%) е починал без рецидив. Относително високата смъртност без установен рецидив предизвиква този парадокс в цитологично негативна групата.<sup>7</sup>

Друго мултицентрово (11 институции) ретроспективно проучване, включва 169 пациента с ХК, претърпели хирургия, независимо от цитологичния си статус.<sup>8</sup> От тях 5 (3%) са с установена ППЦ и 164 (97%) са цитологично негативни. Среден период за проследяване е 45.3 месеца. Установена е разликата в ОП в полза на втората група, съответно 33.0 месеца срещу недостигнатата ( $p = 0.076$ ), докато по отношение на периода без рецидив не се установява значимо различие между групите, съответно 21.4 срещу 26.4 месеца ( $p = 0.150$ ). Кумулативната честота на перитонеални метастази е по-висока в ППЦ групата, отколкото в цитологично негативна групата ( $p = 0.034$ ), въпреки че честотата на смърт преди перитонеални метастази е

съпоставима и в двете групи. Авторите обобщават, че положителен статус на цитология на перитонеален лаваж може умерено да повлияе на преживяемостта на пациенти с ХК с увеличаване на честотата на перитонеален рецидив. Като се има предвид, че хирургическата резекция е единствена потенциално лечебна терапевтична възможност, тя може да се извършва независимо от цитологичния статус на пациента. Мултицентровият характер на проучването е източник на потенциални отклонения, като хетерогенност на извършване на цитологично изследване и анализ на резултатите. Друго ограничение е изключително малък брой на пациенти с установен ППЦ.

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 1</b> При пациенти със съмнение за холангиокарцином клиницистите трябва да извършват синхронно ендоскопска четкова цитология и интрадуктална биопсия по време на първоначална ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография при липса на други ресурси (в частност холангиоскопия) с цел максимизиране на диагностичния резултат. При морфологично верифициран холангиокарцином чрез ендоскопска четкова цитология и/или интрадуктална биопсия клиницистите не трябва да извършват други диагностични процедури, например ехографски навигирана аспирационна цитология [високо качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РІСО 2</b> При пациенти със съмнение за холангиокарцином патолозите биха могли да обсъждат добавяне на FISH към ендоскопска четкова цитология за увеличаване на диагностичната ѝ стойност [умерено качество на доказателства].

## СЛАБА

### PICO 3

При пациенти с резектабилен екстрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на перитонеална цитология с прогностична цел [много ниско качество на доказателства].



- Съвременните морфологични техники като имунохистохимия и FISH добавят диагностична стойност за цитологична верификация на холангиокарцином.
- Позитивна перитонеална цитология при пациенти с резектабилен екстрахепатален холангиокарцином не изключва прилагане на хирургично лечение.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Yoon SB, Moon SH, Ko SW, et al. Brush cytology, forceps biopsy, or endoscopic ultrasound-guided sampling for diagnosis of bile duct cancer: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (7): 3284-3297. doi: 10.1007/s10620-021-07138-4.
2. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (1): 168-176. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017.
3. Njei B, McCarty TR, Varadarajulu S, Navaneethan U. Systematic review with meta-analysis: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44 (11-12): 1139-1151. doi: 10.1111/apt.13817.
4. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (5): 783-789. doi: 10.1016/j.gie.2013.09.015. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24140129.
5. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (6): 943-950.e3. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.001. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24360654.
6. Sumiyoshi T, Uemura K, Kondo N, et al. The prognostic impact of peritoneal washing cytology for otherwise resectable extrahepatic cholangiocarcinoma patients. *Surg Today* 2021; 51 (7): 1227-1231. doi: 10.1007/s00595-020-02208-y. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33471195.

7. Sumiyoshi T, Uemura K, Shintakuya R, et al. Prognostic impact of peritoneal washing cytology in patients with biliary tract cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2024; 409 (1): 45. doi: 10.1007/s00423-024-03233-y.
8. Matsukuma S, Nagano H, Kobayashi S. Kansai Hepato-Biliary Oncology (KHBO) Group. The impact of peritoneal lavage cytology in biliary tract cancer (KHBO1701): Kansai Hepato-Biliary Oncology Group. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4 (2): e1323. doi: 10.1002/cnr2.1323.

## 2. 5. ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Любомир БАЛАБАНСКИ, Драга ТОНЧЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) кое генетично изследване на първа линия предоставя най-висока възможност за детекция на клинично значими биомаркери?

**PICO 2.** При пациенти с ХК генетично тестване чрез секвениране от ново поколение (NGS) до каква степен предоставя възможност за детекция на предиктивни биомаркери за отговор към таргетна терапия?

**PICO 3.** При пациенти с ХК генетично тестване чрез NGS до каква степен предоставя възможност за детекция на предиктивни биомаркери за отговор към химиотерапия?

**PICO 4.** При пациенти с ХК генетични изследвания предоставят ли възможност за детекция на диагностични биомаркери за молекулярна субкласификация на тумора?

**PICO 5.** При пациенти с ХК генетично тестване чрез NGS предоставя ли възможност за детекция на герминативни мутации, свързани с наследствен рак-предиспозиращ синдром?

**PICO 6.** При пациенти с ХК генетично тестване чрез NGS на течна биопсия предоставя ли възможност за детекция на клинично значими биомаркери?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### **PICO 1.**

Конвенционалните методи за молекулярно тестване при пациенти с ХК включват имунохистохимични методи (ИХХ), флуоресцентна *in situ* хибри-

дизация (FISH), PCR-базирани таргетни тестове на определени hotspot мутации, както и разнородни стратегии за секвениране на ДНК или РНК, най-често базирани на различни платформи за секвениране от ново поколение

(NGS). Сред онкологичните заболявания ХК се отличава със сравнително висока хетерогенност, като патогенезата на различните му форми може да се дължи на широк набор от генетични дефекти в различни гени.<sup>1</sup> Най-голямото геномно проучване с пациенти с ХК се базира на изчерпателно геномно профилиране (CGP) на 3634 туморни проби и установява, че едни от най-често засегнатите гени с активиращи мутации са *TP53* (31%), *CDKN2A* (29%), *KRAS* (20%), *ARID1A* (17%), *FGFR2* (11%, от които 85% генни фузии), *BRAF* (5%, от които 50% V600E), *ERBB2* (HER2) (5%, от които 72% амплификация на гена), *MET* (2%, от които 90% амплификация на гена), *EGFR* (0.52%) и други с честота под 0.5% (фузии при *FGFR3*, *RET*, *FGFR1*, *ALK* и *ROS1*).<sup>2</sup> Друго голямо проучване с над 1206 пациенти в рамките на скрининг за включване във фаза II изпитване FIGHT-202 стига до извода, че най-често засегнатите гени, свързани с туморогенезата на ХК, са *TP53* (40.0%), *CDKN2A* (29.0%), *KRAS* (22.6%), *CDKN2B* (19.7%), *ARID1A* (16.0%), *SMAD4* (11.7%), *IDH1* (10.2%), *BAP1* (10.2%), *ERBB2* (HER2) (8.0%, амплификация и точкови мутации), *FGFR2* (7.1%, фузии и точкови мутации), *PIK3CA* мутации (7.0%), *BRAF* (4.7%, фузии и точкови мутации) и др.<sup>3</sup> Хетерогенността на ХК е потвърдена и от множество други по-малки кохортни проучвания (обобщени от *Stenzinger et al.*) и подчертаващи необходимост от широкоспектърно генетично изследване.<sup>4</sup> С оглед на комплексната етиология на ХК и различните механизми на патогенеза и прогресия генетичното тестване на единичен ген (или район на ген/хотспот

чрез PCR-базирана или друга нископродуктивна методика е с недостатъчна чувствителност и би могла да изпусне клинично значим биомаркер и потенциална възможност за терапия. Експертен консенсус се обединява около становище, че NGS секвениране на мултигенни панели е “златен стандарт” в молекулярния анализ на ХК поради високата си чувствителност, бързото време за изпълнение и относително ниските разходи с оглед на високата продуктивност и броя гени.<sup>5-7</sup> Комбинацията на ДНК и РНК секвениране в CGP на туморни клетки от ХК дава възможност за детекция на множество видове генетични изменения – еднонуклеотидни замени (SNV), вариации в брой на копията (CNV), структурни пренареждания (фузии), сплайсинг дефекти, свръхекспресия/амплификация, като също така може да е информативно за комплексни геномни сигнатури като туморен мутационен товар (TMB) и микросателитна нестабилност (MSI).<sup>5</sup> Въз основа на препоръките за добра практика на ESMO от 2020<sup>8</sup>, 2024<sup>9</sup> и NCCN<sup>10</sup> се препоръчва рутинно и навременно тестване чрез NGS-базиран мултигенни панели при пациенти с напреднал ХК с цел идентифициране на клинично значими генетични промени, потенциално даващи полезен ход на действие в терапевтичен план. Според ESMO минималното съдържание на NGS панела трябва да включва гените *IDH1* и *BRAF* (за наличие на точкови мутации), на *FGFR2* (за фузии), на *ERBB2/HER2* (за амплификация/свръхекспресия), както и тестване за MMRd/MSI-H статус при всички метастатични или локално напреднали

тумори на жлъчни пътища при пациенти, които са прогресирали или имат непоносимост към предишни химиотерапевтични лечения.<sup>11</sup> Поради високо съдържание на клинично значими мутации, както и поради агресивния ход на туморите на жлъчните пътища, е препоръчително молекулярният анализ чрез NGS секвениране да се извърши преди или по време на лечението от първа линия, за да се установи своевременно най-добрият терапевтичен вариант за втора или следващи линии.<sup>5</sup>

### PICO 2.

Два големи кохортни анализа (с 3634<sup>2</sup> и с 1206<sup>3</sup> проби от ХК) демонстрират чрез CGP, че съотв. 20% и 44.5% от пациентите с ХК съдържат предиктивни клинично значими биомаркери, които биха могли да предопределят терапевтичния подход. Други две проучвания, включващи 260<sup>12</sup> и 195<sup>13</sup> проби от тумори на жлъчни пътища, установяват, че съотв. 40% и 47% от изследваните пациенти носят мутации с терапевтична значимост. Друг анализ на 189 проби от екстрахепатален ХК (еХК)<sup>14</sup> показва, че поради разнородния си мутационен спектър процентът на клинично значими мутации вероятно е по-нисък (25%) при еХК в сравнение с интрахепатален ХК (иХК).<sup>14</sup> Скоросен обзор, цитиращ повечето по-големи NGS проучвания върху различни типове ХК, обобщава, че между една трета и една втора от пациентите, тествани чрез NGS секвениране на мултигенни панели, се очаква да са носители на мутации с потенциална клинична значимост.<sup>4</sup> За клинично значими се смя-

тат генетични находки с одобрена таргетна терапия при определени показания или такива, за които е в процес клинично изпитване във фаза II или III при пациенти с конкретния тип тумор (т.е. ниво 1 по ESCAT). Високата хетерогенност не само между иХК и еХК, но и между тумори от една и съща подгрупа<sup>2,3,12-14</sup> предопределя необходимост от различни фармакогенетични подходи в според молекулярните механизми на патогенеза на индивидуалното туморно заболяване. Последната ревизия на ръководството на NCCN включва множество фармакогенетични биомаркери, служещи като индикация за приложение на първа или последваща линия на терапия с различни малки молекули (предимно тирозин-киназни инхибитори) или моноклонални антитела – като например при *NTRK* фузии (*larotrectinib* и *entrectinib*), *RET* фузии (*pralsetinib/selpercatinib*), *FGFR2* фузии (*futibatinib/pemigatinib*), *HER2* амплификация (*trastuzumab + pertuzumab*), мутации в *IDH1* (*ivosidenib*), мутацията V600E в *BRAF* (*dabrafenib + trametinib*), както и при наличие на геномните сигнатури MSI-H/dMMR (*pembrolizumab/dostarlimab-gxly*) и TMB-H (*pembrolizumab/nivolumab + ipilimumab*).<sup>10</sup>

### PICO 3.

От гледна точка на фармакогенетични маркери, предсказващи отговор към различни химиотерапии при ХК, систематичен преглед обобщава стотици асоциирани варианти в широк спектър от гени с участие в 7 основни молекулярни механизма за развитие на хеморезистентност (МОС) – нару-

шено вътреклетъчно усвояване на лекарството или повишен износ (МОС1), промени в метаболизма на медикамента (нарушено активиране на пролекарството или повишен дял на неактивни метаболити) (МОС2), възникване на мутации в целевите гени на анти tumorните лекарства (МОС-3), в механизмите за ДНК репарация (МОС-4), дисбаланс между фактори за оцеляване и апоптоза (МОС-5), както и възникване на промени, свързани с туморната среда (МОС-6) и с епително-мезенхимния преход (МОС-7).<sup>15</sup> Мнозинството от цитираните биомаркери са с частично уточнена клинична значимост или с противоречива степен на доказателственост. Заключениеето на авторите е, че въпреки идентификацията на огромен брой предиктивни маркери, способността за еднозначно предсказване на отговора към химиотерапия при ХК е все още ограничена. Изключение прави генът *DPYD*, кодиращ ензима дихидропиримидин дехидрогеназа; инактивиращи мутации със загуба на функция в него са единствените клинично значими биомаркери, одобрени от ESMO, EMA и FDA за масов селективен скрининг при пациенти с планиран прием на флуоропиримидини (*capecitabine*, *5-fluorouracil* и *tegafur*) с цел идентификация на индивиди в риск от остра, животозастрашаваща токсичност. Систематичен преглед, обобщаващ 35 проучвания с общо 13 929 пациенти, стига до заключението, че носителите на патогенни варианти в гена *DPYD* имат 25.6 пъти по-висок риск от смърт вследствие на лечението със стандартна доза на флуоропиримидини (95%CI 12.1-53.9;  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 8.2\%$ ).<sup>16</sup>

#### **PICO 4.**

Голямо кохортно проучване извършва комплексна характеристика на 496 туморни проби от иХК чрез геномни, епигеномни и фармакогеномни анализи, като стратифицира пациентите в 4 подгрупи спрямо мутирания ген – *TP53*(+), *KRAS*(+), *IDH1/IDH2*(+) и „неопределени“ (с други различни мутации в по-рядко засегнати гени).<sup>17</sup> Соматичните мутации в *TP53* са разпръснати из целия ген, докато тези в *KRAS* и *IDH1* са съсредоточени предимно в специфичен хотспот – съотв. G12A/C/D и R132C/G/L. Авторите докладват, че във всяка от групите се наблюдават различни мутационни сигнатури и комутационни предпочитания, специфична свръхактивация на определени сигнални каскади, както и различен потенциален фармакологичен отговор. Други големи кохортни проучвания<sup>2,3,12-14</sup> също демонстрират, че всеки подтип ХК има свой собствен мутационен пейзаж с набор от по-често засегнати гени. В обобщение, при иХК най-честите активиращи мутации засягат гените *ARID1A*, *BAP1*, *BRAF*, *ERBB2* (*HER2*), *FGFR2*, *IDH1/2*, *KRAS*, *NRAS*, *PRBM1*, *PIK3CA*, *SMAD4* и *TP53*, докато при ЕХК това са *ARID1A*, *ERBB2*, *KRAS*, *SMAD4* и *TP53*.<sup>4</sup> Проучване, сравняващо мутационния профил между пХК и дХК при 270 пациенти, стига до заключението, че честотите на *PIK3CA*, *FAT4*, *KDM6A*, *MDM2* и *TCF7L2* мутации са значимо по-високи при перихилусен ХК (пХК), а тези в *TP53* и *KRAS* – значимо по-ниски при пХК в сравнение с дистален ХК (дХК).<sup>18</sup> Вследствие на подобни кохортни проучвания е предло-



жена система за молекулярна субкласификация на различните форми на ХК въз основа на наличие на определени диагностични биомаркери – мутации в гени *ARID1B*, *PRKACA*, *BRAF* и *MDM2* са специфични за еХК, докато *EPHA2* и *BAP1* мутации са характерни за иХК, като *IDH1/2* мутации и *FGFR2* фузии се асоциират с иХК на малки жлъчни канали.<sup>19</sup> Други генетични изследвания пък демонстрират сходен мутационен профил между пациенти с ХК при наличие на еднакъв карциногенен рисков фактор като чернодробни метили, първичен склерозиращ холангит, хепатолитиаза, цирроза и др.<sup>20</sup>

#### РІСО 5.

Въпреки че ХК най-често възниква спорадично вследствие на соматично възникнала мутация, някои форми могат да дължат патогенезата си на герминативна (носена по рождение) мутация и наличие на фамилен рак-предиспозиращ синдром. Мултицентрово проспективно изследване на 205 пациенти с хепатобилиарен карцином (от които 132 с ХК), установява, че при 15.7% от пациентите с иХК и при 17% от пациентите с еХК се установява носителство на герминативен патогенен вариант.<sup>21</sup> Засегнатите високо- и умеренорискови гени при иХП са *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *TP53*, *ATM*, *HOXB13* и *NBN*, докато тези при еХП са *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13*, *NBN* и *RAD51C*. Систематичен преглед, обобщаващ 11 кохортни проучвания с различен брой пациенти с ХК, изследвани с различни по брой мултигенни панели, заключава, че процентът на наследствен ХК поради носителство на герминативна патоген-

на мутация е между 4% и 19%, като *BRCA1/2* са едни от най-често засегнатите гени в по-голямата част от изследванията.<sup>22</sup>

#### РІСО 6.

По правило NGS чрез мултигенни панели дава възможност и за тестване на течна биопсия при пациенти с ХК, при които няма възможност за взимане на биопсичен материал, или когато количеството не е достатъчно или материалът е негоден (често поради префиксиране с формалин). Изчерпателно геномно профилиране на 2068 проби свободно-клетъчна ДНК (cfDNA), изолирана от кръв на 1671 пациенти с напреднал карцином на жлъчни пътища, установява наличие на мутации в 84% от участниците, като при 44% находката е с терапевтична и прогностична значимост.<sup>23</sup> Освен от кръв, NGS секвениране може да се извърши и върху жлъчен секрет, в който cfDNA е близо 20 пъти повече в сравнение с кръвта, което значимо може да увеличи чувствителността на детекция на предиктивни биомаркери.<sup>24</sup> Систематичен преглед, обобщаващ изследвания, базирани върху течна биопсия както от кръв, така и от жлъчен секрет при пациенти с ХК, стига до извода, че анализът на cfDNA има висока степен на съответствие спрямо изследване на туморна тъкан (до 90%) по отношение на детекция на клинично значими варианти.<sup>25, 26</sup> Също така авторите заключват, че ограничение на повечето изследвания от подобен тип е малкият брой пациенти.

<b>ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ</b>	
<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 1</b> При пациенти с холангиокарцином клиницистите трябва да препоръчват на първа линия секвениране от ново поколение (NGS) чрез приложение на мултигенни панели поради най-висока чувствителност на метода за детекция на клинично значими мутации [високо качество на доказателства].
	<b>РІСО 2</b> При пациенти с холангиокарцином и необходимост от тестване за предиктивни биомаркери за таргетна терапия клиницистите трябва да препоръчват извършване на NGS на туморна тъкан чрез мултигенни панели [високо качество на доказателства].
	<b>РІСО 3</b> При пациенти с холангиокарцином и предстоящо лечение с флуоропиримидини клиницистите трябва да провеждат изследване за нарушена функция в <i>DPYD</i> като значим биомаркер за риск от остра и животозастрашаваща лекарствена токсичност [високо качество на доказателства].
	<b>РІСО 5</b> При пациенти с холангиокарцином клиницистите могат да обсъждат извършване на генетични изследвания за детекция на герминативни мутации, свързани с наследствени рак-преддиспозиращи синдроми [умерено качество на доказателства].
	<b>СЛАБА</b>

СЛАБА

PICO 4

При пациенти с холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на генетични изследвания за детекция на диагностични биомаркери за молекулярна субкласификация [умерено качество на доказателства].

PICO 6

При пациенти с холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на NGS на течна биопсия чрез мултигенни панели за идентифициране на предиктивни биомаркери [умерено качество на доказателства].



- *Изчерпателното геномно профилиране, базирано на NGS на ДНК и РНК, предоставя най-висока чувствителност за детекция на предиктивни, диагностични и прогностични биомаркери и съкращава пътя до начало на евентуална терапия при пациенти с холангиокарцином.*
- *При препоръка за NGS клиницистите и генетиците трябва да информират пациентите, че не всяко генетично изследване дава възможност за установяване на клинично значима находка или за приложение на таргетна терапия.*
- *За оценка на отговор към химиотерапия при пациенти с холангиокарцином клиницистите трябва да насочват за изследване само на утвърдени и клинично валидирани фармакогенетични биомаркери, като и на патогенните варианти със загуба на функция в DPYD.*
- *При подготовка на туморния материал патолозите трябва да следват протоколите за фиксиране на тъканта по стандартите за молекулярна патология, за да бъде годен впоследствие за генетични изследвания.*
- *Пациенти с ранна възраст на поставяне на диагноза за холангиокарцином, както и индивиди с богата фамилна история на онкологични заболявания, могат да бъдат насочвани за генетична консултация и NGS изследване за носителство на герминативен патогенен вариант и наличие на рак-преддиспозиращ синдром в семейството.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Chen W, Xu D, Liu Q, et al. Unraveling the heterogeneity of cholangiocarcinoma and identifying biomarkers and therapeutic strategies with single-cell sequencing technology. *Biomed Pharmacother* 2023; 162: 114697. doi:10.1016/j.biopha.2023.114697
2. Javle M, Murugesan K, Shroff R, et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4087-4087 doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4087
3. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic analysis of *FGFR2*-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov* 2021; 11 (2): 326-339. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0766
4. Stenzinger A, Vogel A, Lehmann U, et al. Molecular profiling in cholangiocarcinoma: A practical guide to next-generation sequencing. *Cancer Treat Rev* 2024; 122: 102649. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102649
5. Fassan M, Angerilli V, Normanno N, et al. Practical guidelines for molecular testing of cholangiocarcinoma in clinical practice: Italian experts' position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 194: 104224. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104224
6. Cappello F, Angerilli V, Munari G, et al. FFPE-based NGS approaches into clinical practice: The limits of glory from a pathologist viewpoint. *J Pers Med* 2022; 12 (5): 750. Published 2022 May 5. doi:10.3390/jpm12050750
7. Angerilli V, Galuppini F, Pagni F, et al. The role of the pathologist in the next-generation era of tumor molecular characterization. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (2): 339. Published 2021 Feb 18. doi:10.3390/diagnostics11020339
8. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31 (11): 1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
9. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2024; 35 (7): 588-606. doi:10.1016/j.annonc.2024.04.005
10. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21 (7): 694-704. doi:10.6004/jnccn.2023.0035
11. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.506
12. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 1003-1010. doi:10.1038/ng.3375
13. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: Potential targets for intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (17): 4154-4161. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0078
14. Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 73 (2): 315-327. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.008
15. Alonso-Peña M, Sanchez-Martin A, Sanchon-Sanchez P, et al. Pharmacogenetics of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer Drug Resist* 2019; 2 (3): 680-709. Published 2019 Sep 19. doi:10.20517/cdr.2019.006
16. Sharma BB, Rai K, Blunt H, et al. Pathogenic *DPYD* variants and treatment-related mortality in patients receiving fluoropyrimidine chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021; 26 (12): 1008-1016. doi:10.1002/onco.13967
17. Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2018; 68 (3): 949-963. doi:10.1002/hep.29764

18. Zheng Y, Qin Y, Gong W, et al. Specific genomic alterations and prognostic analysis of perihilar cholangiocarcinoma and distal cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12 (6): 2631-2642. doi:10.21037/jgo-21-776
19. Louis C, Papoutsoglou P, Coulouarn C. Molecular classification of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36 (2): 57-62. doi:10.1097/MOG.0000000000000611
20. Tavolari S, Brandi G. Mutational landscape of cholangiocarcinoma according to different etiologies: A review. *Cells* 2023; 12 (9): 1216. Published 2023 Apr 22. doi:10.3390/cells12091216
21. Uson Junior PL, Kunze KL, Golafshar MA, et al. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with hepatobiliary cancers: A multi-center prospective study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022; 15 (2): 121-128. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-21-0189
22. Chotiprasidhi P, Sato-Espinoza AK, Wangenstein KJ. Germline genetic associations for hepatobiliary cancers. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2024; 17 (4): 623-638. doi:10.1016/j.jcmgh.2023.12.010
23. Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF, et al. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2022; 33 (12): 1269-1283 doi:10.1016/j.annonc.2022.09.150
24. Bao F, Liu J, Chen H, Miao L, Xu Z, Zhang G. Diagnosis biomarkers of cholangiocarcinoma in human bile: An evidence- based study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (16): 3921. Published 2022 Aug 13. doi:10.3390/cancers14163921
25. Arrichiello G, Nacca V, Paragliola F, Giunta EF. Liquid biopsy in biliary tract cancer from blood and bile samples: Current knowledge and future perspectives. *Explor Target Antitumor Ther* 2022; 3 (3): 362-374. doi:10.37349/etat.2022.00087
26. Zill OA, Greene C, Sebisanoovic D, et al. Cell-free DNA next-generation sequencing in pancreaticobiliary carcinomas. *Cancer Discov* 2015; 5 (10): 1040-1048. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0274



3

Стадиране

3





3

СТАДИРАНЕ

### 3. 1. TNM-СТАДИРАНЕ

*Димитър КАЛЕВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином какви са критериите за TNM-стадиране и прогноза според 8-мо издание на TNM-класификацията на злокачествените тумори?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

Според 8-мо издание на TNM-класификацията стадирането се прилага специфично при карцином на интрахепатални жлъчни пътища, жлъчен мехур, перихилусни жлъчни пътища и екстрахепатални жлъчни пътища.<sup>1</sup>

##### **Интрахепатални жлъчни пътища**

Класификацията е приложима за интрахепатален холангиокарцином (иХК) и комбиниран хепатоцелуларен и холангиокарцином (смесен хепа-

тоцелуларен/холангиоцелуларен карцином). Регионалните лимфни възли за иХК в десен лоб на черен дроб включват хилусни (общ жлъчен канал, чернодробна артерия, портална вена и канал на жлъчен мехур), перидуоденални и перипанкреасни лимфни възли; за интрахепатален холангиокарцином в ляв лоб на черен дроб регионалните лимфни възли включват хилусни и гастрохепатални лимфни възли. При иХК разпространението към целиачни и/или периаортални и кавални лимфни възли е далечна метастаза (M1).

**TNM клинична класификация**

- T** първичен тумор
- TX** първичният тумор не може да бъде оценен
- T0** няма доказателство за първичен тумор
- Tis** карцином *in situ* (интрадуктален тумор)
- T1a** единичен тумор 5 cm или по-малко в най-големия си размер, без васкуларна инвазия
- T1b** единичен тумор повече от 5 cm в най-големия си размер, без васкуларна инвазия
- T2** единичен тумор с интрахепатална васкуларна инвазия *или* множествени тумори със или без васкуларна инвазия
- T3** тумор, перфориращ висцерален перитонеум
- T4** тумор, ангажиращ локални екстрахепатални структури чрез директна чернодробна инвазия

**N – регионални лимфни възли**

- NX** регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
- N0** няма метастази в регионални лимфни възли
- N1** наличие на метастази в регионални лимфни възли

**M – далечни метастази**

- M0** няма далечни метастази
- M1** наличие на далечни метастази

**pTNM патоанатомична класификация**

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

pN0 – хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 6 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.

pM1 – далечни метастази, потвърдени микроскопски. pM0 и pMX са невалидни категории.

**Стадий – интрахепатални жлъчни пътища**

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0

Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0
Стадий IIIA	T3	N0	M0
Стадий IIIB	T4	N0	M0
Стадий IV	Всяко T Всяко T	N1 Всяко N	M0 M1

### Жлъчен мехур

Класификацията е приложима само за карциноми на жлъчен мехур и жлъчен канал (ductus choledochus). Регионалните лимфни възли са възлите в хилуса на черен дроб (вкл. възлите покрай общ жлъчен канал, чернодробна артерия, портална вена и жлъчен канал), целиачни възли и тези при горна мезентериална артерия.

### TNM клинична класификация

- T** първичен тумор
- TX** първичният тумор не може да бъде оценен
- T0** няма доказателство за първичен тумор
- Tis** карцином in situ
- T1** тумор, навлизащ в lamina propria или в мускулния слой
  - T1a** тумор, навлизащ в lamina propria
  - T1b** тумор, навлизащ в мускулния слой
- T2** тумор, навлизащ в перимускулна съединителна тъкан, без разпространение отвъд сероза или в черен дроб
  - T2a** тумор, навлизащ в перимускулна съединителна тъкан от страната на перитонеум, без разпространение към сероза
  - T2b** тумор, навлизащ в перимускулна съединителна тъкан от страната на черен дроб, без разпространение към черен дроб
- T3** тумор, перфориращ сероза (висцерален перитонеум) и/или директно навлизащ в черен дроб и/или един друг съседен орган или структура като стомах, дванадесетопръстник, дебело черво, панкреас, оментум, екстрахепатални жлъчни канали
- T4** тумор, навлизащ в главна портална вена или в чернодробна артерия, или в два или повече екстрахепатални органи или структури

**N – регионални лимфни възли**

- NX** регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени  
**N0** няма метастази в регионални лимфни възли  
**N1** метастази в 1–3 регионални възли  
**N2** метастази в 4 или повече регионални възли

**M – далечни метастази**

- M0** няма далечни метастази  
**M1** наличие на далечни метастази

**pTNM патоанатомична класификация**

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

**pN0** хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 6 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.

**pM1** далечни метастази, потвърдени микроскопски. pM0 и pMX са невалидни категории.

**Стадий – жлъчен мехур**

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий IA	T1a	N0	M0
Стадий IB	T1b	N0	M0
Стадий IIA	T2a	N0	M0
Стадий IIB	T2b	N0	M0
Стадий IIIA	T3	N0	M0
Стадий IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадий IVB	Всяко T Всяко T	N2 Всяко N	M0 M1

**Перихилусни жлъчни пътища**

Класификацията е приложима за карциноми на екстрахепатални жлъчни пътища, намиращи се перихилусно (тумор на *Klatskin*); включват се десен, лав и общ жлъчен канал. Перихилусните холангиокарциноми са тумори, локализирани в екстрахепатални жлъчни канали, проксимално от

мястото, където започва жлъчния канал. Регионални лимфни възли са хилусни и перихоледохусни възли в хепатодуоденалния лигамент.

**TNM клинична класификация**

- T** първичен тумор
- TX** първичният тумор не може да бъде оценен
- T0** няма доказателство за първичен тумор
- Tis** карцином *in situ*
- T1** тумор, ограничен в жлъчен канал, с разпространение към мускулния слой или фиброзната тъкан
- T2a** тумор, навлизащ отвъд стената на жлъчен канал в околната мастна тъкан
- T2b** тумор, навлизащ в съседен чернодробен паренхим
- T3** тумор, навлизащ в разположени от същата страна клонове на портална вена или чернодробна артерия
- T4** тумор, навлизащ в главна портална вена или нейни разклонения двустранно; или в обща чернодробна артерия; или в едностранно разположени второстепенни жлъчни каналчета с ангажиране на контралатерална портална вена или чернодробна артерия

**N – регионални лимфни възли**

- NX** регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени
- N0** няма метастази в регионални лимфни възли
- N1** метастази в 1–3 регионални възли
- N2** метастази в 4 или повече регионални възли

**M – далечни метастази**

- M0** няма далечни метастази
- M1** наличие на далечни метастази

**pTNM патоанатомична класификация**

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

- pN0** хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 15 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.
- pM1** далечни метастази, потвърдени микроскопски. pM0 и pMX са невалидни категории. Стадий – перихилусни жлъчни пътища

**Стадий – перихилусни жлъчни пътища**

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий II	T2a, T2b	N0	M0
Стадий IIIA	T3	N0	M0
Стадий IIIB	T4	N0	M0
Стадий IIIC	Всяко T	N1	M0
Стадий IVA	Всяко T	N2	M0
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1

**Дистални екстрахепатални жлъчни пътища**

Класификацията е приложима за карциноми на екстрахепаталните жлъчни пътища, намиращи се дистално от входното място на канала на жлъчен мехур; карцином на канала на жлъчен мехур се включва към класификацията за жлъчен мехур. Регионалните лимфни възли са тези покрай общия жлъчен канал, чернодробна артерия, обратно към truncus coeliacus, задни и предни панкреатикодуоденални възли, както и възлите покрай горна мезентериална артерия.

**TNM клинична класификация**

- T** първичен тумор  
**TX** първичният тумор не може да бъде оценен  
**T0** няма доказателство за първичен тумор  
**Tis** карцином *in situ*  
**T1** тумор, навлизащ в стената на жлъчен канал до дълбочина не повече от 5 mm  
**T2** тумор, навлизащ в стената на жлъчен канал до дълбочина от 5 mm до 12 mm  
**T3** тумор, навлизащ в стената на жлъчен канал до дълбочина повече от 12 mm  
**T4** тумор, ангажиращ целиачна ос, горна мезентериална артерия и/или общата чернодробна артерия

**N – регионални лимфни възли**

- NX** регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени  
**N0** няма метастази в регионални лимфни възли  
**N1** метастази в 1–3 регионални възела  
**N2** метастази в 4 или повече регионални възела

**M – далечни метастази**

**M0** няма далечни метастази

**M1** наличие на далечни метастази

**pTNM патологична класификация**

Категориите pT и pN съответстват на T и N категориите.

**pN0** хистологичното изследване на материал от регионална лимфаденектомия обикновено включва 12 или повече лимфни възли; ако не са открити метастази в регионални лимфни възли, но броят на изследваните възли е по-малък от обичайния, се определя pN0.

**pM1** далечни метастази, потвърдени микроскопски. pM0 и pMX са невалидни категории.

**Стадий – дистални екстрахепатални жлъчни пътища**

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадий IIB	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадий IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
Стадий IIIB	T4	Всяко N	M0
Стадий IV	Всяко T	Всяко N	M1

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### PICO 1

За стадиране на холангиокарцином клиницистите трябва да използват Осма редакция на TNM-класификацията на злокачествени тумори от 2017 г. [високо качество на доказателства].



*TNM-стадирането при холангиокарцином е задължителна и фундаментална стратификация на пациентите в прогностичен и предиктивен аспект.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Интрахепатални жлъчни канали. Жлъчен мехур. Перихилусни жлъчни канали. Дистални екстрахепатални жлъчни канали. В: Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds.). TNM класификация на злокачествените тумори, Осмо издание. UICC, 2017, МОРЕ 2020, стр. 94-102



### 3. 2. КЛАСИФИЦИРАНЕ НА ПЕРИХИЛУСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Маргарита ТАУШАНОВА

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

**PICO 1.** При пациенти с перихилусен холангикарцином (пХК) класификацията на *Bismuth-Corlette*, сравнена с други класификации (TNM AJCC-, Mayo-, MSKCC T-стадиране и др.) осигурява ли сравнима оценка на локално разпространение и степен на резектабилност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### **PICO 1.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Според литературен обзор на Liu P, et al. от 2022 г. основни методи за стадиране на пХК са класификацията на *Bismuth-Corlette*, TNM-стадиране на AJCC/UICC, модифицирано T-стадиране, стадиране по *Gazzaniga*, JSBS-стадиране и стадиране по Mayo; всички демонстрират специфични плюсове и минуси за преценка на осъществимост на хирургична резекция и за прогноза на преживяемост.<sup>1</sup> Според авторите класификацията на *Bismuth-Corlette* може да се използва за насочване на избора на хирургични техники, стадирането на MSKCC T е подходящо за оценка на резектабилност, системата за стадиране на Mayo е полезна главно за прогнозиране на преживяемост, а TNM стадирането на AJCC/UICC и JSBS може да се използва за насочване на следоператив-

но лечение и преценка на прогноза. Стадирането по *Gazzaniga* не отчита местоположение на пХК, статус на лимфни възли, далечни метастази или други фактори и трябва да бъде подобро.

В ретроспективен анализ 80 пациенти с пХК в стадий IIIa и IIIb в период на проследяване от януари 1993 г. до ноември 2011 г. са стратифицирани по AJCC (7-мо издание), класификация MSKCC и класификация по *Bismuth-Corlette*. Средната възраст е  $63 \pm 11$  години. В групата 50 пациенти (63%) са мъже. Стадирането по *Bismuth-Corlette* е IIIa 42 (53%) и IIIb 38 (47%); 32 (40%) имат биопсия преди резекцията. Пациентите в стадий IIIa са претърпели дясна хепатектомия (39); IIIb са подложени на лява хепатектомия; 50% е извършена каудална лобектомия. Инвазия на портална вена е налице при 10 (13%); 74 (93%) имат R0-резекции и 3 пациенти са с

R1-резекция; 8 (10%) са починали в болница или по време на 30-дневния период на проследяване. Средното проследяване е 26 месеца. Установен е рецидив на пХК при 35 (44%) по време на проследяването. Средното време на рецидив е 15 месеца. От всички случаи 31 пациенти са с N+. Установено е, че T-стадирането не корелира с ОП ( $p > 1.11$ ); само T-стадият на MSKCC е свързан с ОП ( $p = 0.15$ ), но връзката между степен на тумора и ОП е статистически незначима ( $p = 0.64$ ). След корекция на независимия

ефект от степен на тумора пациенти с MSKCC T2/T3 характеристики са изложени на по-висок риск от смъртност в сравнение с T1 (HR 1.91; 95%CI 1.08-3.38,  $p = 0.026$ ). Въпреки включването на отделни по-прецизни показатели за степен на тумора чрез 7-мо издание на TNM-стадиране, преживяемостта се предсказва неточно. Следоперативната прогноза е важен определящ фактор за потенциалното адювантно лечение при пациентите с резектабилен пХК.<sup>2,3</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

**СИЛНА**

**PICO 1**

За планиране на хирургична резекция при пациенти с перихилусен холангиокарцином клиницистите трябва да използват класификацията на *Bismuth-Corlette* [ниско качество на доказателства].



При диагностициране на перихилусен холангиокарцином клиницистите задължително трябва да определят тип според класификацията на *Bismuth-Corlette* (BC) и с цел съпоставимост на резултати между различни институции.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Liu P, Song Y, Shakoor K, et al. The pros and cons of the PCC staging system to guide surgical resectability and prognosis. *J Cancer* 2022; 13 (13): 3444–3451. doi: 10.7150/jca.76696
2. Zaydfudim VM, Clark CJ, Kendrick ML, et al. Correlation of staging systems to survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2013; 206 (2): 159-165. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.11.020
3. Buettner S, van Vugt JLA, Gani F, et al. A comparison of prognostic schemes for perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1716-1724. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3203-2>

### 3. 3. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър КАЛЕВ

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

**PICO 1.** При пациенти със злокачествени болести инструментите за оценка на пърформанс статус (PS) – скала на *Karnofsky* (KPS) и скала на ECOG (ECOG PS) – демонстрират ли сравнима прогностична ефективност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### PICO 1.

Метаанализ на 14 статии с извадка от 2808 пациенти осъществява количествено сравняване на ефективността на KPS и ECOG PS от здравни специалисти.<sup>1</sup> Използвани са статистики за съгласуваност (Карра, *Krippendorff's alpha*, *Kendall correlation*, *Spearman rank correlation*, *Pearson correlation*) и коефициентите на *Pearson* са анализирани с модела на произволните ефекти. Резултатите показват корелационен коефициент на *Pearson* за KPS и ECOG PS съотв. 0.787 (95%CI 0.661-0.870) и 0.705 (95%CI

0.536-0.819). В 4 проучвания различните инструменти се сравняват директно, а KPS е предпочитан в 3 проучвания. Чрез инструмента GRADE качеството на доказателствата е определено като умерено.

Авторите заключават, че е налице забележителна корелация на резултатите за ефективност, нито един инструмент не е статистически по-добър от другия, но описателните възможности на KPS са по-добри и предпочитани при директни сравнителни изпитвания.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### PICO 1

За оценка на пърформанс статус при пациенти със злокачествени болести, включително холангиокарцином, клиницистите трябва да използват със сравнима прогностична ефективност скалата на *Karnofsky* и скалата на ECOG [умерено качество на доказателства].



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

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Chow R, Bruera E, Temel JS, et al. Inter-rater reliability in performance status assessment among healthcare professionals: An updated systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28 (5): 2071-2078. doi: 10.1007/s00520-019-05261-7



4

## Хирургично поведение





4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

**4. 1. ИНТЕРВЕНЦИОНАЛЕН ДРЕНАЖ ПРИ МАЛИГНЕНА БИЛИАРНА ОБСТРУКЦИЯ**

*Александър КАЦАРОВ, Петко КАРАГЪЗОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с малигнена хилусна стеноза (МХС) ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП), извършена във високо обемен ендоскопски център от опитен ендоскопист, сравнено с ЕРХП, извършена от ендоскопист с малък опит в център с нисък обем, демонстрира ли превъзходство по отношение на успеваемост на процедурата и намалена честота на усложнения?

**PICO 2.** При МХС със стойности на серумен общ билирубин  $< 250 \mu\text{mol/L}$  и липса на клинични данни за холангит извършване на предоперативен ендоскопски билиарен дренаж (ПЕБД) демонстрира ли полза за редукция на следоперативни усложнения?

**PICO 3.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) предоперативен перкутанен, сравнен с ендоскопски, билиарен дренаж демонстрира ли превъзходство по отношение на следоперативни усложнения?

**PICO 4.** При пациенти с ХК унилатерален, сравнен с билатерален, ендоскопски билиарен дренаж демонстрира ли превъзходство по отношение на възникване на усложнения, контрол на хипербилирубинемия и смъртност?

**PICO 5.** При пациенти с ХК стентирание със саморазширяващ се метален (СМС), сравнен с пластмасов стент (ПС), демонстрира ли превъзходство по отношение на усложнения, дисфункция на стента и обща преживяемост (ОП)?

**PICO 6.** При ХК с малигнена билиарна обструкция (МБО) първа линия дренажна техника с ендоехографски билиарен дренаж (ЕЕГ-БД), сравнен с ен-

доскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП), демонстрира ли предимства по отношение на технически и клиничен успех и преживяемост? **PICO 7.** При МБО с неуспех или невъзможност за дренаж с ЕРХП извършване на ЕЕГ-БД, сравнен с перкутанен трансхепатален дренаж (ПТД), демонстрира ли предимства по отношение на технически и клиничен успех, усложнения и необходимост от реинтервенции?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

### **PICO 1.**

Метаанализ на *Keswani R. et al.* от 2017 г., включващ 13 проучвания с общо 59 437 ЕРХП процедури, изследва връзка между опитност на ендоскописта, висок обем на центъра, успеваемост на процедурата и възникнали усложнения.<sup>1</sup> Девет от тези 13 проучвания са мултицентрични проспективни, обсервационни, 2 са базирани на административната база данни и 2 представят ретроспективни резултати от един център. Според различните проучвания ендоскописти с нисък обем на извършване на ЕРХП се дефинират като извършващи < 25 и < 156 процедури годишно, а дефиницията за нискообемни център е < 87 и < 200. Четири от от 13 проучвания изследват връзка между опитност на ендоскописта и успех при извършване на ЕРХП. Общо извършените процедури са 22 342 като са разделени съответно в две групи: 11826 са извършени от опитни ендоскописти и 10516 – от ендоскописти с по-малък опит, като хетерогенността е висока ( $I^2 = 82\%$ ). Резултатите показват, че ендоскописти с повече опит имат по-голям шанс за успех,

сравнено с ендоскописти с малък опит (OR 1.6; 95%CI 1.2-2.1,  $p = 0.001$ ). Успеваемостта на ЕРХП в ниско и високо обемни центрове се разглежда в 3 проучвания с общо 15 083 процедури, от които 8944 са извършени във високообемни центрове и 6139 – в центровете с нисък обем. Резултатите показват, че шансът за успешна процедура е по-висок при високообемни центрове (OR 2; 95%CI 1.6-2.5,  $p < 0.0001$ ), без съществена хетерогенност ( $I^2 = 5.5\%$ ). По отношение на риск за развитие на усложнение 5 проучвания разглеждат тези показатели спрямо опитността на ендоскописта. Общо извършените ЕРХП процедури са 7868, като 5375 са извършени от опитни ендоскописти, а 2493 от ендоскописти с по-малък опит. Резултатите показват, че рискът за развитие на усложнение е по-нисък при ЕРХП, извършено от опитен ендоскопист (OR 0.7; 95%CI 0.5-0.8,  $p = 0.001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 38\%$ ). По отношение на възникване на усложнения след извършване на ЕРХП във високо и нискообемни центрове са включени 11 674 процедури в 4 проучвания, съответно 5740 процедури, извършени във високо-

обемни центрове и 5934, извършени в центрове с нисък обем. Резултатите не показват статистически значима разлика в честотата на възникване на усложнения между високо и ниско обемните центрове (OR 0.72; 95%CI 0.34-1.52,  $p = 0.39$ ), при висока хетерогенност ( $I^2 = 93\%$ ).

### PICO 2.

Метаанализ от 2020 г. на 16 проучвания с 1860 пациенти, от които 755 са без извършен ПЕБД, разглежда ползата от извършването му при болни с холангиокарцином (ХК).<sup>2</sup> Резултатите показват, че при пациенти с извършен ПЕБД е налице значително по-висок процент на възникнали следоперативни усложнения (OR 0.67; 95%CI 0.53-0.85,  $p = 0.0009$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 52\%$ ). Също така при пациентите с ПЕБД се наблюдава по-висок риск за развитие на инсуфициенция на билиарната анастомоза (OR 0.58; 95%CI 0.24-1.41,  $p = 0.04$ ), инфекции (OR 0.31; 95%CI 0.20-0.47,  $p < 0.00001$ ) и холангит (OR 0.18; 95%CI 0.007-0.48,  $p = 0.0007$ ). Въпреки това, при пациенти без ПЕБД се наблюдава по-често развитие на чернодробна недостатъчност (OR 3.09; 95%CI 1.15-8.31,  $p = 0.03$ ). Важно е да се отбележи, че в метанализа е посочено, че резултатите са за стойности на серумен общ билирубин над 256  $\mu\text{mol/L}$ .

Друг метаанализ, включващ 10 проучвания с ПЕБД (442 пациента със и 223 без извършен ПЕБД), разглежда възникнали послоперативни усложнения в двете групи.<sup>3</sup> Резултатите показват значимо по-висока честота на следо-

перативни усложнения в групата с ПИБД: 36%-100% срещу 28.6-72.2% (OR 1.67; 95%CI 1.17-2.39), без статистически значима хетерогенност между проучванията ( $p = 0.61$ ,  $I^2 = 0$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика за смъртност в двете групи – 13.2% срещу 13.9% (OR 0.70; 95%CI 0.41-1.19), без значима разлика по отношение на хетерогеност ( $p = 0.50$ ,  $I^2 = 0$ ). Посто-перативни инфекциозни усложнения са разгледани в 4 от 10 проучвания при 134 пациента със и при 122 пациенти без ПЕБД. Честотата им е достоверно по-висока в групата с извършен ПБД – 18.2- 52.4% срещу 0-27.6% (OR 2.17; 95%CI 1.24-3.80), при нулева хетерогенност ( $p = 0.64$ ,  $I^2 = 0$ ).

Ролята на ПЕБД се разглежда и в метаанализ на *Celoti A, et al.*<sup>4</sup> Включени са 9 проучвания с общо 892 пациенти с потенциално резектабилен ХК, разделени в две групи: с извършен ПЕБД – 501 (52.2%) и без ПБД – 391 (43.8%). Общо при 567 пациенти (63.6%) са наблюдавани следоперативни усложнения. В групата с извършен ПЕБД този процент е 67.6% (339 пациенти), а в групата без ПЕБД е 58.3% (228 пациенти). Установява се статистически значим разлика за честота на възникнали следоперативни усложнения в полза на пациенти с извършен ПЕБД (RR 1266; 95%CI 1039-1543,  $p = 0.011$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 59.48\%$ ). Посто-перативна смъртност е докладвана в 8 от 9 проучвания – 9.6% (86 пациенти). В групата с извършен ПЕБД тя е 9.7% (48 пациенти), а в групата без ПБД е 9.7% (38 пациенти), т.е. не се установява статистически значима разлика между двете групи (RR 0.935;

95%CI 0.612-1429,  $p = 0.463$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 0$ ).

Систематичен преглед на *Mehrabi A, et al.* оценява връзка между извършване на ПЕБД при пациенти, планирани за разширена хепатектомия, и възникнали усложнения.<sup>5</sup> Включени са 16 проучвания с общо 2162 пациенти. Седем от проучванията докладват честота на усложнения след извършена хепатектомия. Пациентите в групата с извършен ПЕБД имат значимо по-голяма честота на усложненията ( $p = 0.002$ ), сравнено с групата без ПЕБД (OR 1.51; 95%CI 1.14- 2.00), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 6\%$ ,  $p = 0.38$ ), съответно при 341 от 875 (38.9%) в групата със срещу 131 от 533 (24.5%) в групата без ПЕБД. По отношение на смъртност не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи. Деведесет-дневната болнична смъртност е съответно 9% или 94 от 1040 пациенти от групата със и 7.2% или 50 от 687 пациенти от групата без ПЕБД (OR 1.06; 95% CI 0.70-1.61), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0.78$ ).

### **РІСО 3.**

Метаанализ на *Moole H, et al.*, включващ 9 проучвания с общо 546 пациенти, сравнява ендоскопски и перкутанен достъп като предпочитан метод за предоперативен билиарен дренаж с оглед настъпили следоперативни усложнения.<sup>6</sup> Пет от 9 включени проучвания са съставени от пациенти с напреднал ХК, 2 включват разнообразни етиологични причини за хилусна обструкция, а едно включва само ХК като причина за високи стенози

на жлъчни пътища. За успешно завършена процедура резултатите за перкутанен билиарен дренаж (ПБД) са OR 2.53 (95%CI 1.57-4.08) при висока хетерогенност ( $I^2 = 70.8\%$ ). За честота на усложнения (холангит, панкреатит и кървене след папилотомия) между ПБД и ендоскопски билиарен дренаж (ЕБД) резултатите са съответно 0.81 (95% CI 0.52-1.26), 0.60 (95%CI 0.36-0.99), 0.75 (95%CI 0.30-1.84) и 5.39 (95%CI 1.38-21.15), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 41\%$ ).

Друг метаанализ на *Tang Z, et al.*, включващ 9 проучвания с общо 1030 пациенти, сравнява ПБД с ЕБД за възникнали усложнения (холангит, панкреатит и кървене) и успех при извършване на процедурата.<sup>7</sup> Седем проучвания с общо 912 пациенти докладват за възникнал холангит след една от двете манипулации. По-ниска честота за възникване на усложнението се наблюдава при групата с ПБД (RR 0.49; 95%CI 0.36-0.67,  $p < 0.00001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 32\%$ ,  $p = 0.18$ ). В подгрупов анализ на пациенти със стенози по *Bismuth-Corlette* II-IV резултатите са със стойност на RR – 0.50 (95%CI 0.33-0.77,  $p = 0.05$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 57\%$ ,  $p = 0.10$ ). За развитие на панкреатит след една от двете процедури 8 проучвания включват данни от общо 912 пациенти с резултати RR – 0.35 (95%CI 0.17-0.69,  $p = 0.003$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 42\%$ ,  $p = 0.10$ ). Данни за кървене са представени от 5 проучвания с показател RR – 1.29 (95%CI 0.51-3.27,  $p = 0.59$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 10\%$ ,  $p = 0.34$ ). Успеха при извършване

на манипулацията се докладва в 6 проучвания с общо 653 пациенти с RR – 1.20 (95%CI 1.10-1.31,  $p < 0.0001$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 49\%$ ,  $p < 0.0001$ ). Резултатите показват превъзходство на ПБД по отношение на намалена честота на възникване на холангит, панкреатит и успех на процедурата.

Метаанализ, включващ 4 ретроспективни проучвания с общо 433 пациенти, опитва да даде отговор за най-подходяща методика за билиарен дренаж при резектабилен ХК.<sup>8</sup> Пациентите са разделени в две групи: с ЕБД – 275 (63.5%) и с ПБД – 158 (36.5%). Резултати установяват, че общият процент на усложнения и смъртност е по-нисък в групата с ПБД – съответно при 39 от 147 (26.5%) срещу 82 от 185 (44.3%) (OR 2.23; 95%CI 1.39-3.57,  $p = 0.0009$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 34\%$ ,  $p = 0.22$ ). Конверсията от едната към другата процедура в хода на манипулацията е много по-малка в групата с ПБД, сравнено с групата с ЕБД – съответно при 8 от 158 (5.0%) срещу 73 от 275 (26.5%) (OR 4.76; 95%CI 2.71-8.36,  $p = 0.00001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.51$ ). Развитие на панкреатит след манипулация се наблюдава само в групата с ЕБД – 25 от 275 (9.0%) срещу 0 от 158 (0%) (OR 7.46; 95%CI 3.02-18.44,  $p = 0.0001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.71$ ). Честотата на развитие на холангит е значимо по-ниска в групата с ПБД, сравнено с ЕБД – 12 от 158 (7.6%) срещу 93 от 275 (33.8%) (OR 5.41; 95%CI 2.75-10.63,  $p = 0.00001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0.32$ ).

Метаанализ на *Duan F, et al.*, включващ 3 рандомизирани клинични проучвания и 11 ретроспективни с 2246 пациенти с ПБД и 8100 пациента с ЕБД, сравнява методиките по отношение усложнения и успех на манипулацията.<sup>9</sup> Десет от проучванията докладват терапевтичен успех, 13 докладват за честотата на възникнали усложнения, а 9 – за 30-дневна смъртност. Резултатите показват, че ПБД е с по-добри резултати за терапевтичен успех, усложнения, дуоденална перфорация и смъртност в рамките на 30 дни. За развитие на холангит и панкреатит се наблюдава значимо по-ниска честота в групата с ПБД (OR 0.48; 95%CI 0.31-0.74,  $I^2 = 39\%$ ,  $p = 0.08$ ) и 0.16 (95%CI 0.05-0.52,  $I^2 = 19\%$ ,  $p = 0.28$ ). Кървене се наблюдава по-често в групата с ПБД (OR 1.81; 95%CI 1.35-2.44,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.45$ ).

#### РІСО 4.

Метаанализ на *Puli SR, et al.*, включва 13 проучвания с 340 пациенти, стентирани билатерално със саморазширяващи се метални стентове (СМС), 8 проучвания с 575 пациенти, стентирани с унилатерален СМС, 8 проучвания с 367 пациенти, стентирани с билатерални пластмасови стентове (ПС), и 7 проучвания с 850 пациенти, стентирани унилатерално с ПС.<sup>10</sup> Резултатите показват, че билатералното стентирание с СМС има по-ниска вероятност за развитие на усложнения, сравнено с унилатерално стентирание със СМС, съответно 1.25 (95%CI -4.23-1.74,  $p = 0.36$ ), по-висока честота на палиация на симптоми, сравнено с унилатерално стентирание със СМС,

съотв. 1.32 (95% CI -7.79-5.14,  $p = 0.63$ ), без статистически значима разлика за смъртност. Унилатерално и билатерално стентирание с ПС не се различават по отношение на възникнали усложнения, холангит и смъртност, съотв. 5.81(95%CI -10.85 – -0.78,  $p = 0.03$ ) и 3.42 (95%CI -7.42-0.58,  $p = 0.1$ ). По отношение на хетерогенност показателят  $p$  за  $X^2$  за всички изследвани вероятности е  $> 0.10$ .

Метаанализ на *Hong W, et al.*, включващ 10 проучвания, сравнява стентирание със СМС и ПС, докладвано в 6 проучвания с общо 830 пациенти, както и унилатерално и билатерално стентирание, докладвано в 5 проучвания с общо 562 пациенти.<sup>11</sup> По отношение на унилатерално срещу билатерално стентирание 2 от проучванията сравняват стентирание с ПС, а 2 сравняват стентирание с СМС. Билатерално стентирание е постигнато технически чрез поставяне на стентове един до друг или един в друг. По-голям успех е наблюдаван в групата с унилатерално, сравнено с билатерално стентирание (OR 3.44; 95%CI 1.91-6.19,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), а успешно дрениране, дефинирано като спадане на биохимичните чернодробни показатели, в частност серумен билирубин, е без статистически значима разлика в двете групи (OR1.73; 95%CI 0.89-3.37,  $p = 1.09$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика и за възникнали ранни и късни усложнения, съотв. OR 0.96 (95%CI 0.18-5.13,  $p = 0.961$ ,  $I^2 = 60.4\%$ ) и OR 1.41 (95%CI 0.54-3.67,  $p = 0.486$ ,  $I^2 = 70.4\%$ ). Общото време до запушване на стентовете

и смъртността не се различават съществено между двете групи, съотв. HR 0.57 (95%CI 0.19-1.73,  $p = 0.320$ ,  $I^2 = 91.1\%$ ) и HR 0.75 (95%CI 0.31-1.80,  $p = 0.523$ ,  $I^2 = 94.3\%$ ).

Метаанализ на *Yang F, et al.*, включващ 8 проучвания с общо 818 пациенти, сравнява унилатерално и билатерално стентирание при случаи с МХС.<sup>12</sup> Пациентите са стентирани само с метални стентове и са разпределени в две групи: с унилатерално стентирание – 396 пациенти и с билатерално стентирание – 422 пациенти. Техниките на изпълнение при билатерално стентирание са поставяне на стентове един до друг в 2 проучвания, един в друг – в 2 проучвания и комбинация от двете техники – в останалите 4 проучвания. Технически успех е докладван в 6 проучвания като по-висока успеваемост се наблюдава в групата с унилатерално стентирание (OR 0.26; 95%CI 0.07-0.93,  $p = 0.04$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.91$ ). Не се установява статистически значима разлика между двете групи за възникване на усложнения (OR 0.63; 95%CI 0.18-2.15,  $p = 0.46$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 48\%$ ). Време до дисфункция на стента е докладвано в 6 проучвания при висока хетерогенност ( $I^2 = 76\%$ ,  $p = 0.0007$ ). Статистически значимо по-дълго време до запушване на стента е наблюдавано при групата с билатерално стентирание (HR 1.28; 95%CI 1.05-1.56,  $p = 0.01$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на обща преживяемост (ОП) (HR 0.81; 95%CI 0.42-1.56,  $p = 0.53$ ,  $I^2 = 35\%$ ).

### PICO 5.

Метаанализ на *Hong W, et al.*, включващ 10 проучвания, сравнява стентирание със СМС и ПС от 6 проучвания с 830 пациенти, както и унилатерално и билатерално стентирание от 5 проучвания с общо 562 пациенти.<sup>11</sup> По отношение на унилатерално срещу билатерално стентирание 2 от проучванията сравняват стентирание с ПС, докато 2 сравняват стентирание с СМС. Билатерално стентирание е постигнато технически чрез поставяне на стентове един до друг или един в друг. Не се наблюдава статистически значима разлика за успеваемост на стентирането с метални и пластмасови стентове (OR 0.40; 95%CI 0.10-1.68,  $p = 0.210$ ,  $I^2 = 73.1\%$ ). Статистически значима разлика се установява за успеваемост на самия дренаж, дефиниран като спадане на биохимичните показатели и серумния билирубин, в полза на групата със СМС (OR 0.26; 95%CI 0.16-0.42,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 40.3\%$ ). Честотата на ранни усложнения е значимо по-висока в групата, стентирана с ПС (OR 2.92; 95%CI 1.65-5.17,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), докато за възникване на късни усложнения не се наблюдава статистически значима разлика (OR 1.34; 95%CI 0.23-7.65,  $p = 0.744$ ,  $I^2 = 92.8\%$ ). По отношение на време до дисфункция на стента се наблюдава статистически значима разлика в полза на СМС с 57% (HR 0.43; 95%CI 0.30-0.61,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 57.6\%$ ). Също така честотата на реинтервенции е достоверно по-голяма в групата с ПС поради дисфункция на стента (OR 3.75; 95%CI 2.75-5.13,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). По отношение на ОП се наблюдава

дава статистически значима разлика за редукция на риск от смърт с 27% при пациенти, стентирани със СМС (HR 0.73; 95%CI 0.56-0.96;  $I^2 = 56.9\%$ ).

Метаанализ на *Zorron Pu L, et al.*, включващ 13 проучвания с общо 1133 пациенти, сравнява двата вида стентове – СМС и ПС – за постигане на билиарна дезобструкция.<sup>13</sup> Основният вид използван метален стент е с диаметър 10 mm, а основният вид използван ПС е 10 F. В повечето случаи причина за стентирателен е хилусна стеноза на жлъчни пътища. Резултатите показват по-ниска честота на дисфункция на стента в групата със СМС – 21.6% срещу 46.8% ( $p < 0.00001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 34\%$ ,  $p = 0.14$ ) и по-малка честота на реинтервенции – 21.6% срещу 56.6% ( $p < 0.00001$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 50\%$ ,  $p = 0.11$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика в честотата на възникнали усложнения в двете групи – 13.7% срещу 15.9% ( $p = 0.16$ ), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 59\%$ ,  $p = 0.02$ ). Тук също се установява по-висока ОП в групата, стентирана със СМС – 182 срещу 150 дни ( $p < 0.0001$ ), с по-голямо време до възникване на дисфункция на стента – 250 срещу 124 дни ( $p < 0.0001$ ), водещо, от своя страна, до намаляване на финансовата стойност за всеки пациент – 4193.98 срещу 4728.65 € ( $p < 0.0985$ ).

Метаанализ на *Sawas T, et al.*, включващ 19 проучвания с общо 1989 пациенти, сравнява директно двата вида на-често използвани в практиката стентове – СМС и ПС.<sup>14</sup> Тринадесет от проучванията, включени в метаана-

лиза, са рандомизирани клинични, 5 са ретроспективни а едно е проспективно рандомизирано обсервационно. От 6 проучвания с данни за малигнени хилусни стенози 3 включват пациенти с разнообразна етиология и 3 – само пациенти с ХК. Всички проучвания включват пациенти независимо от степен по *Bismuth-Corlette*. Общо 199 пациенти в групата със СМС са със степени III/IV по *Bismuth-Corlette* (47%), а в групата с ПС този процент е 45% или 169 пациенти. Всички включени проучвания използват непокрити стентове за дезобструкция на жлъчни пътища. Резултатите показват, че за 30-дневна дисфункция на стента се наблюдава статистически значима разлика в полза на по-рядка оклузия в групата със СМС (OR 0.16; 95%CI 0.04-0.62), при липса на статистически значима хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). Същото съотношение се наблюдава и при дългосрочна дисфункция – 27% срещу 47% (OR 0.38; 95%CI 0.28-0.53), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 4\%$ ). Резултатите са същите и за групата с хилусни стенози (OR 0.28; 95%CI 0.19-0.39), при липса на статистически значима хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). Не се наблюдава достоверна разлика между двете групи за 30-дневна смъртност след манипулацията – за групата с СМС е 12%, а за групата с ПС е 16% (OR 0.62; 95%CI 0.30-1.31). За успех на извършване на манипулация при пациентите с хилусни стенози се установява статистически значима разлика в полза на групата със СМС (OR 3.56; 95%CI 1.63-7.76), без статистически значима хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). Не се установява достоверна разлика в честотата

на реинтервенции при пациенти с хилусни стенози (95%CI -0.8-0.19), при висока хетерогенност ( $I^2 = 84\%$ ). За честота на възникнали усложнения се наблюдава статистически значима разлика в полза на групата със СМС: холангит е регистриран при 8% в групата със СМС и при 21% в групата с ПС (OR 0.41; 95%CI 0.22- 0.76), при умерена хетерогенност ( $I^2 = 57\%$ ). Пациентите с малигнена хилусна стеноза и със СМС в по-малка степен са развили холангит (OR 0.30; 95%CI 0.12-0.74).

#### РІСО 6.

Ехоендоскопски билиарен дренаж се използва като спасителна техника при МБО след неуспешна ЕРХПГ, но остава въпрос дали ЕЕГ-БД е подходяща за първа линия палиативна манипулация.

В метаанализ от 2020 г. *Kakked et al.* обобщават резултати от 5 проучвания – 3 рандомизирани и 2 обсервационни, включващи 361 пациенти.<sup>15</sup> И двете процедури демонстрират сходен технически (OR 1.20; 95%CI 0.44-3.24,  $I^2 = 0\%$ ) и клиничен успех (OR 1.44; 95%CI 0.63-3.29,  $I^2 = 0\%$ ). Нежеланите реакции (OR 1.59; 95%CI 0.89-2.84) не се различават в двете групи. В групата с ЕРХП 9.5% развиват постпроцедурен остър панкреатит срещу 0% в групата с ЕЕГ-БС (OR 0.08%,  $p = 0.02$ ). Липсва статистически значима разлика при несвързани с панкреатит нежелани събития. Нуждата от реинтервенции също е сходна в двете групи (OR1.68; 95%CI 0.76-3.73,  $I^2 = 42\%$ ). В групата с ЕРХПГ притискане на стента от тумор и туморно прорастване



са чести причини за реинтервенция (OR 5.35; 95%CI 1.64-17.50,  $I^2 = 0\%$ ). Заключението на авторите е, че ЕЕГ-БД е със сравним технически и клиничен успех с ЕРХПГ и потенциално би могъл да бъде използван като първа линия за палиативен дренаж при МБО при налична експертиза. Свързаният с ЕРХПГ остър панкреатит, причиняващ значим морбидитет, може напълно да бъде избегнат с ЕЕГ-БД.<sup>15</sup>

В друг метаанализ, включващ 3 рандомизирани контролирани проучвания, *Li DF, et al.* обобщават резултати от 220 пациенти.<sup>16</sup> Технически и клиничен успех, времетраене на процедурата и общ процент нежелани събития са сходни в двете групи ( $I^2 = 0\%$ ). Прилагане на ЕРХПГ демонстрира статистически значимо по-висока честота на постпроцедурен остър панкреатит – 9.2% срещу 0 (RR 8.5; 95%CI 1.03-69.91,  $p = 0.05$ ,  $I^2 = 0\%$ ). От друга страна, ЕРХПГ демонстрира по-високо ниво на реинтервенции (28.4% срещу 4.5%), макар и разликата да не достига статистическа значимост (RR 1.91; 95%CI 0.94-3.88,  $p = 0.07$ ). Заключението на авторите е, че ЕЕГ-БД може да бъде разумна алтернатива на ЕРХПГ при налична експертиза.

В метаанализ, включващ 10 проучвания (3 рандомизирани и 7 ретроспективни) с общо 756 пациенти, кумулативните технически и клиничен успех са високи и за двете процедури: за ЕЕГ-БД – 94.8% (294/310) и 93.8% (286/305), за ЕРХПГ – 96.5% (386/400) и 95.7% (377/394) ( $I^2 = 0\%$ ), 16.3% (54/331) за ЕЕГ-БД и 18.3% (78/425) за ЕРХПГ.<sup>17</sup> При субгрупов анализ

за пациенти без дуоденална инвазия и достъпна папила на *Vater* ехоендоскопска холедоходуоденостомия (ЕЕГ-ХДС) демонстрира сходни технически и клиничен успех с ЕРХПГ: за технически успех – 94.2% (146/155) срещу 97.8% (237/242) и за клиничен успех – 94.2% (145/154) срещу 93.0% (225/242). Усложненията също са сравними: 15.5% (24/155) за ЕЕГ-ХДС и 18.6% (45/242) за ЕРХПГ. Според авторите са необходими по-големи рандомизирани проучвания, сравняващи ЕЕГ-ХДС и ЕРХПГ при ендоскопски достъпна папила.

Още един метаанализ, обобщаващ 4 проучвания с общо 302 пациенти, не открива разлика за технически и клиничен успех между двете техники (RR 1.00, 95%CI 0.93-1.08 и RR 1.00, 95%CI 0.94-1.06), както и общи нежелани реакции (RR 0.68, 95%CI 0.31-1.48).<sup>18</sup> Приложение на ЕЕГ-БД е свързано с по-нисък риск от постпроцедурен панкреатит (RR 0.12; 95% CI 0.02-0.62), дисфункция на стент (RR 0.54; 95%CI 0.32-0.91) и туморно прорастване/притискане (RR 0.22; 95% CI 0.07-0.76). Не е наблюдавана разлика в реинтервенции (RR 0.59; 95% CI 0.21-1.69), продължителност на процедури (WMD -2.11; 95%CI -9.51-5.29), проходимост на стентовете (HR 0.61; 95%CI 0.34-1.11) и ОП (HR 1.00; 95%CI 0.66-1.51). Авторите заключават, че при адекватна ендоскопска експертиза ЕЕГ-БД би могла да демонстрира сходна ефективност и безопасност с ЕРХПГ за първичен билиарен дренаж при дистална МБО, дори демонстрира някои клинични предимства.

### **PICO 7.**

Ехоендоскопският билиарен дренаж и дренажът чрез ПТД са два алтернативни метода за билиарна декомпресия в случаите, когато ЕРХП е невъзможна или неуспешна.

В метаанализ на *Nayat et al.*, обобщаващ резултати от 10 проучвания (4 ретроспективни и 6 рандомизирани), се сравнява ефективност и безопасност на ЕЕГ-БД и ПТД при този клиничен сценарий.<sup>19</sup> Резултатите не установяват разлика за технически и клиничен успех между двете техники: съотв. OR 0.47 (95%CI 0.20-1.07;  $p = 0.27$ ,  $I^2 = 19\%$ ) и OR 2.24 (95%CI 1.10-4.55,  $p = 0.51$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Интрапроцедурните и общите усложнения се различават значимо между двете техники, съотв. OR 0.17 (95%CI 0.09-0.31,  $p = 0.03$ ) и OR 0.09 (95%CI 0.02-0.38,  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 50\%$ ), но липсва достоверна разлика за късни нежелани събития (OR 0.73; 95%CI 0.34-1.57,  $p = 0.97$ ,  $I^2 = 88\%$ ). Авторите заключават, че ЕЕГ-БД е еднакво ефективна с ПТД, но по-безопасна от нея и трябва да се предпочита при пациенти с МБО и неуспешна ЕРХП.

Друг метаанализ на *Giri et al.* върху 24 проучвания също сравнява ефективност и безопасност на ЕЕГ-БД и ПТД за билиарна декомпресия при МБО след неуспешна ЕРХП.<sup>20</sup> Липсват данни относно хетерогенност. Резултатите показват, че техническият успех е сравним в двете групи (OR 1.12; 95%CI 0.67-1.88) и ЕЕГ-БД е свързан с по-висок клиничен успех (OR 2.55; 95%CI 1.63-4.56) и по-малко усложнения (OR 0.41; 95%CI 0.29-0.59) в срав-

нение с ПТД. Честотата на сериозни усложнения (OR 0.66; 95%CI 0.31-1.42) и смъртността, свързана с процедурите (OR 0.43; 95%CI 0.17-1.11), също са сходни в двете групи. Прилагане на ЕЕГ-БД е асоциирано с по-малък процент реинтервенции (OR 0.20; 95%CI 0.10-0.38), продължителност на хоспитализация (MD -4.89; 95%CI -7.73 – -2.05) и общи разходи за лечение (MD -1355.46; 95%CI -2029.75 – -681.17). Авторите заключават, че при налична експертиза ЕЕГ-БД е за предпочитане пред ПТД при пациенти с МБО след неуспешна ЕРХП, но са необходими допълнителни проучвания за валидиране на данните от метаанализа.

Метаанализ на *Sharaiha et al.* от 2017 г., включващ 9 проучвания с 483 пациенти, също сравнява ефективност и безопасност на тези две процедури.<sup>21</sup> Резултатите показват, че липсва разлика в техническия успех (OR 1.78; 95%CI 0.69-4.59,  $I^2 = 22\%$ ), но ЕЕГ-БД демонстрира по-добър клиничен успех (OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89,  $I^2 = 0\%$ ), по-малко постпроцедурни усложнения (OR 0.23; 95%CI 0.12-0.47,  $I^2 = 57\%$ ) и по-нисък процент реинтервенции (OR 0.13; 95%CI 0.07- 0.24,  $I^2 = 0\%$ ). Липсва разлика в продължителност на болничен престой, със стандартна средна разлика от -0.48 (95%CI -1.13 – 0.16), но ЕЕГ-БД е икономически по-ефективен, със стандартна средна разлика от -0.63 (95%CI -1.06 – -0.20). Последните два параметри са свързани с голяма хетерогенност. Авторите заключават, че при неуспех или невъзможност за извършване на ЕРХПГ ехоендоскопски на-

вигирани интервенции може би са за предпочитане пред перкутанни при налична адекватна ендоскопска експертиза и логистика. От друга страна, ЕЕГ-БД демонстрира по-добър клиничен успех, по-нисък процент усложнения и реинтервенции.<sup>21</sup>

Друг систематичен преглед с метаанализ на *Wang et al.* от 2021 г. също сравнява ефективност и безопасност на ЕЕГ-БД и ПТХ при пациенти след неуспех на ЕРХПГ.<sup>22</sup> Идентифицирани са 9 проучвания, включващи 469 пациенти. Резултатите показват, че техническият успех на двата метода е сходен (OR 0.76; 95%CI 0.17-3.30,  $p = 0.71$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Приложение на ЕЕГ-БД

е свързано с по-висок клиничен успех в сравнение с ПТД (OR 2.11; 95%CI 1.15-3.87,  $p = 0.02$ ,  $I^2 = 0\%$ ) във всички проучвания. Липсва значима разлика между групите, при които е използван саморазширяващ се метален стент (OR 0.36; 95%CI 0.06-2.00,  $p = 0.24$ ). Докладваните нежелани събития са значимо по-редки при ЕЕГ-БД в сравнение с ПТД (OR 0.33; 95%CI 0.22-0.52,  $p < 0.00001$ ). Заключението на авторите е в полза на ЕЕГ-БД по отношение на клиничен успех и нежелани реакции, но са необходими висококачествени рандомизирани проучвания, които да сравнят техниките и да потвърдят тези данни.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА****РICO 1**

При пациенти с малигнена хилусна стеноза клиницистите трябва да насочват пациентите към специализирани високообемни центрове, извършващи ретроградна холангиопанкреатография, поради по-голям клиничен успех и по-нисък процент на усложнения [високо качество на доказателства].

**РICO 2**

При пациенти с малигнени хилусна стенози със стойности на серумен общ билирубин  $< 250 \mu\text{mol/L}$  и липса на клинични и лабораторни данни за холангит клиницистите трябва да насочват пациента за преценка за оперативно лечение без извършване на предоперативен билиарен дренаж [умерено качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<p><b>РІСО 5</b> При пациенти с иноперабилен холангиокарцином клиницистите трябва да предпочитат палиативно стентирание с непокрита саморазширяващи се метални стентове поради по-дълго време до дисфункция, по-малък брой интервенции, хоспитализации и увеличена обща преживяемост [високо качество на доказателства].</p> <p><b>РІСО 7</b> При малигна билиарна обструкция от холангиокарцином с неуспех или невъзможност за извършване на дренаж чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография клиницистите трябва да предпочитат ехоендоскопски билиарен дренаж пред перкутанен трансхепатален дренаж във връзка с по-добър клиничен успех, по-нисък процент усложнения и реинтервенции [високо качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>РІСО 3</b> При пациенти с малигна хилусна обструкция клиницистите биха могли да предпочетат извършване на перкутанен пред ендоскопски билиарен дренаж с оглед по-ниска честота на усложнения, главно холагнит и панкреатит [високо качество на доказателства].</p> <p><b>РІСО 4</b> При пациенти с холангиокарцином клиницистите биха могли да предпочитат унилатерално пред билатерално стентирание поради по-лесно изпълнение на манипулацията, при съпоставима честота на усложнения, снижение на биохимичните показатели и смъртност [високо качество на доказателства].</p> <p><b>РІСО 6</b> При холангиокарцином с малигна дистална билиарна обструкция клиницистите биха могли да обсъждат първа линия дренажна процедура с ехоендоскопски билиарен дренаж като алтернатива на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография при налична експертиза [високо качество на доказателства].</p>



- *Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография е първа линия дренажна процедура при малигнена билиарна обструкция.*
- *При резектабилни пациенти с холангиокарцином и висока билирубинемия > 250  $\mu\text{mol/L}$  и/или клинични и лабораторни данни за холангит клиницистите трябва да обсъждат извършване на предоперативен билиарен дренаж с оглед овладяване на септичното състояние и възможност за извършване на последваща оперативна интервенция.*
- *Поради липса на ясно обособени правила за дренаж при малигени хилусни стенози клиницистите трябва да изберат подходящата техника според ниво на обструкция, цел на дренажа (предоперативен или палиативен) и ниво на експертиза на съответния център.*
- *Комплексността на малигнените хилусни стенози в не малко случаи определя и техническа невъзможност за дрениране на цялото жлъчно дърво. В тези ситуации основна цел на клинициста трябва да е превенция на ятрогенни усложнения, главно холангит.*
- *Макар да демонстрира добри резултати, необходимостта от стандартизиране и разработване на специфичен инструментариум, заедно с бариерите при обучение пречат на ехоендоскопския билиарен дренаж да бъде възприет за техника на първи избор.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Keswani RN, Qumsey B, O'Dwyer LC, et al. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (12): 1866-1875.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.002.
2. Teng F, Tang Y, Dai J, et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: An updated meta-analysis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 174. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01904-w>.
3. Liu F, Li Y, Wei Y, et al. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: Whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (3): 663-672. doi: 10.1007/s10620-010-1338-7. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20635143.
4. Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (9): 1628-1635. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.001. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28477976.

5. Mehrabi A, Khajeh E, Ghamarnejad O, et al. Meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage in patients undergoing liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2020; 125: 108897. ISSN 0720-048X, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108897>.
6. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in palliation of advanced malignant hilar obstruction: A meta-analysis and systematic review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4726078. doi: 10.1155/2016/4726078. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27648439; PMCID: PMC5014937.
7. Tang Z, Yang Y, Meng W. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (43): e8372. doi: 10.1097/MD.00000000000008372. PMID: 29069029; PMCID: PMC5671862.
8. Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, et al. Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? A meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28 (4): 576-582. doi: 10.1016/j.jvir.2016.12.1218. PMID: 28343588.
9. Duan F, Cui L, Bai Y, et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2017; 17 (1): 27. doi: 10.1186/s40644-017-0129-1. PMID: 29037223; PMCID: PMC5644169.
10. Puli SR, Kalva N, Pamulaparthi SR, et al. Bilateral and unilateral stenting for malignant hilar obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32 (6): 355-362. doi: 10.1007/s12664-013-0413-3. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24214663.
11. Hong W, Sun X, Zhu Q. Endoscopic stenting for malignant hilar biliary obstruction: Should it be metal or plastic and unilateral or bilateral? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (9): 1105-1112. doi: 10.1097/MEG.0b013e328360b9ec. PMID: 23542449.
12. Yang F, Wang XM, Xia FF, et al. Endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction: An update meta-analysis of unilateral versus bilateral stenting. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2021; 16 (3): 472-481. doi: 10.5114/wiitm.2021.104196. Epub 2021 Mar 8. PMID: 34691298; PMCID: PMC8512509.
13. Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (47): 13374-13385. doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13374. PMID: 26715823; PMCID: PMC4679772.
14. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82 (2): 256-267.e7. doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1980. Epub 2015 May 13. PMID: 25982849.
15. Kakked G, Salameh H, Cheesman AR, et al. Primary EUS-guided biliary drainage versus ERCP drainage for the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2020; 9 (5): 298-307. doi: 10.4103/eus.eus\_10\_20. PMID: 32655080; PMCID: PMC7811719.
16. Li DF, Zhou CH, Wang LS, et al. Is ERCP-BD or EUS-BD the preferred decompression modality for malignant distal biliary obstruction? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111 (12): 953-960. doi: 10.17235/reed.2019.6125/2018. PMID: 31729233.
17. Han SY, Kim SO, So H, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for first-line palliation of malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 16551. doi: 10.1038/s41598-019-52993-x. PMID: 31719562; PMCID: PMC6851119.
18. Jin Z, Wei Y, Lin H, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage for primary treatment of distal malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2020; 32 (1): 16-26. doi: 10.1111/den.13456. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31165527.
19. Hayat U, Bakker C, Dirweesh A, et al. EUS-guided versus percutaneous transhepatic cholangiography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures in patients who have failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2022; 11 (1): 4-16. doi: 10.4103/EUS-D-21-00009. PMID: 35083977; PMCID: PMC8887045.

20. Giri S, Seth V, Afzalpurkar S, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed ercp: A systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023; 33 (4): 411-419. doi: 10.1097/SLE.0000000000001192.
21. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85 (5): 904-914. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.023. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063840.
22. Wang Y, Lyu Y, Li T, et al. Comparing outcomes following endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2022; 32 (7): 747-755. doi: 10.1089/lap.2021.0587. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677099.

## 4. 2. ОЦЕНКА НА ЧЕРНОДРОБЕН ФУНКЦИОНАЛЕН РЕЗЕРВ

*Радослав КОСТАДИНОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК), планирани за високообемна чернодробна резекция, провеждане на волуметрия с компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ) подобрява ли оценката на обема на бъдещия чернодробен остатък?

**PICO 2.** При пациенти с ХК, планирани за чернодробна резекция, предоперативен албумин-билирубин индекс (АЛБИ) подобрява ли оценката на риск за следоперативна чернодробна недостатъчност (СЧН)?

**PICO 3.** При пациенти с ХК, планирани за високообемна чернодробна резекция, провеждане на ретенционен тест с индоцианиново зелено (ICG) подобрява ли предоперативната оценка на чернодробен функционален резерв?

**PICO 4.** При пациенти ХК, планирани за високообемна чернодробна резекция, провеждане на функционална магнитнорезонансна томография (фМРТ) с хепатотропен контраст демонстрира ли полза за оценка на чернодробна функция?

**PICO 5.** При пациенти с ХК, планирани за високообемна чернодробна резекция, провеждане на предоперативна кортикостероидна профилактика (КСП) демонстрира ли полза за редуция на риск от СЧН?

**PICO 6.** При пациенти, планирани за високообемна чернодробна резекция, провеждане на триизмерна реконструкция (ТР) чрез КТ, подобрява ли интраоперативните и следоперативните резултати?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Липсват систематичен преглед и/или метаанализ и рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи двата образни метода. Повечето публикации визират измерване на обема на чернодробния резектат при



чернодробни трансплантации от жив донор.

Сравнително проучване демонстрира статистически значима разлика между виртуално изчислен и реално измерен обем на чернодробен резектат в КТ-група ( $960 \text{ ml} \pm 461 \text{ ml}$  срещу  $852 \text{ ml} \pm 544 \text{ ml}$ ,  $p < 0.005$ ) и в МРТ-група ( $1112 \text{ ml} \pm 618 \text{ ml}$  срещу  $860 \text{ ml} \pm 473 \text{ ml}$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>1</sup> Независимо от това, авторите установяват добра корелация на виртуално определения обем чрез КТ и МРТ с реално изчисления с корелационен коефициент, съответно  $r = 0.885$  при КТ-групата и  $r = 0.945$  при МРТ-групата. В резултат на статистически анализ е определен конверсионен фактор за оценка на реалния интраоперативен обем от 0.78 при МРТ и 0.85 при КТ. Според авторите причина за по-голямата девиация в обема при изчисление с МРТ се дължи, първо, на по-дълго време за получаване на образите и асоциираните с това дихателни артефакти и, второ, на размазване и артефакти в краниалните и каудалните участъци на черния дроб. В по-ранно проучване на *Schroeder et al.* се установява грешка при виртуално изчислени обеми на чернодробния графт и реално измерените в размер на 9% при КТ и 12% при МРТ.<sup>2</sup> В обзор на *Vernuccio et al.* като причина за системно установено разминаване на виртуално изчислени и реални обеми се счита липсата на перфузия и изпразненото съдово русло при вече резециран материал.<sup>3</sup> Погрешно зададена резекционна линия при изчисляване на обема може да доведе до девиация с до 5%. За справяне с тези проблеми се препоръчва виртуалната

волуметрия да се извършва от специалисти с опит, приложение на автоматични алгоритми за безкръвна волуметрия или приложение на конверсионни фактори. Въпреки ниското качество на доказателства, експертното становище е, че двете техники – КТ и МРТ са с идентична ефективност за определяне на обема на бъдещия чернодробен остатък.<sup>4</sup>

#### РІСО 2.

Изследване на АЛБИ е въведено в клиничната практика за оценка на чернодробната функция при пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и по-голяма част от анализите включват главно такива пациенти.<sup>6</sup>

Метаанализ, включващ 12 ретроспективни проучвания с общо 21 348 пациенти, изследва връзка на предоперативен АЛБИ с развитие на СЧН и постоперативни усложнения.<sup>5</sup> Включени са пациенти от Европа, Азия и Америка с разнородна патология, налагаща чернодробна резекция: хепатоцелуларен карцином – 8762 пациенти, метастатични тумори – 6444 пациенти, доброкачествена патология – 2981 пациенти, ХК – 2600 пациенти. Десет от включените проучвания, обхващащи 20 392 пациенти, анализират рисков фактори за СЧН. Резултатите демонстрират сигнификантно повишен риск от СЧН при повишен предоперативен АЛБИ (OR 2.48; 95%CI 2.00-3.07), като се регистрира ниска хетерогенност между сериите ( $I^2 = 48.5\%$ ,  $p = 0.084$ ). В 6 проучвания с 3833 пациенти, при които АЛБИ е изразен с цифрова стойност, се установява значима корелация с развитие на СЧН (OR

3.16; 95%CI 2.07-4.81); хетерогенността при тези проучвания е умерена ( $I^2 = 59.2\%$ ,  $p = 0.031$ ).

#### **PICO 3.**

Систематичен преглед с метаанализ, включващ 17 проучвания с общо 4852 пациенти, оценява диагностичната ефективност на провеждане на ретенционен тест с ICG за прогнозиране на СЧН.<sup>7</sup> Вторични цели на метаанализа са сравняване на концентрация на ICG на 15-та минута (ICG-R15) и скорост на плазмена елиминация (ICG-PDR) при пациенти, развили СЧН. Резултатите показват, че чувствителността на метода варира в различните серии между 25% до 83%, а специфичността – от 66.1% до 93.8%. Комбинираната площ под кривата (AUC) е 0.673 (95%CI 0.632-0.713), средната стойност на ICG-R15 е 11% (95%CI 8.3-13.7), а средната стойност на ICG-PDR е 16.5% (95%CI 13.3-19.8). Във всички оценени области се открива висок риск от отклонение. Авторите заключават, че оценка на предоперативен чернодробен клирънс на ICG сам по себе не представлява надежден метод за прогнозиране на СЧН, но неговата диагностична значимост трябва да бъде поставена в контекста на многопараметрични модели, включващи клинични и образни характеристики.

#### **PICO 4.**

Хепатотропните контрастни вещества се разпределят в ранните контрастни фази както стандартни интравенозни контрастни медиуми и впо-

следствие се поемат от хепатоцитите посредством специализирани транспортни полипептиди. Чрез МРТ може да бъде изчислена степен на поемане на контрастна материя, като косвен маркер за чернодробна функция както за целия чернодробен обем, така и в обема на бъдещия чернодробен остатък (БЧО).

В проспективно проучване, включващо 36 пациенти, провеждане на фМРТ с хепатотропен контраст определя риск от СЧН с по-голяма точност в сравнение с КТ-волуметрия, АЛБИ и LiMax-теста.<sup>8</sup>

Систематичен преглед, включващ 15 проучвания, изследва точността на фМРТ за прогнозиране на СЧН.<sup>9</sup> При 13 проучвания точността на фМРТ е определена чрез AUROC-анализ (area under the receiver operating characteristics curve) и показателят AUC за различните МРТ-параметри е между 0.67 и 0.96. Чувствителността и специфичността на фМРТ за прогноза на СЧН са определени в 11 от 15 серии, като варират съотв. 75-100% и 54-95%.

#### **PICO 5.**

Метаанализ на рандомизирани контролирани проучвания, включващ 10 серии с 930 пациенти, анализира въздействието на предоперативна КСП при пациенти, подложени на чернодробна резекция.<sup>10</sup> Приложението на КСП е анализирано при 469 пациенти (50.4%), като основни индикации за оперативно лечение са следните: чернодробни метастази ( $n = 368$ , 39.6%),

хепатоцелуларен карцином ( $n = 285, 30.6\%$ ) и ХК ( $n = 128, 13.8\%$ ). Високообемна чернодробна резекция е извършена при 446 пациенти (48%). Резултатите демонстрират достоверно по-малко следоперативни усложнения при пациенти с КСП – 29.2% срещу 39.3% (OR 0.61; 95%CI 0.43-0.87,  $p = 0.006$ ) при сравнителна хомогенност на резултатите ( $I^2 = 26\%$ ). В 7 от сериите, включени в метаанализа, се оценява значението на КСП за СЧН: резултатите са хомогенни и не се установява статистически значима разлика между двете групи (OR 0.52; 95%CI 0.23-1.18,  $p = 0.119, I^2 = 0\%$ ).

**PICO 6.**

Съдовата анатомия на черния дроб е сложна и често съпроводена с венозни, артериални или билиарни вариации. Наличието на чернодробни лезии, в близост до съдовите структури поставя предизвикателства при хирургичното лечение, в ерата на прецизната чернодробна хирургия. С цел планиране на оперативната интервенция се използват конвенционални (двуизмерни) компютър-томографски или магнитно-резонансни образи, с чиято помощ хирурга мислено формира триизмерна картина. С развитието на технологиите, триизмерната реконструкция все повече се прилага с

цел подобряване на предоперативното планиране. В скорошен мета-анализ на 12 ретроспективни кохортни проучвания<sup>11</sup>, включващи 2053 пациенти се сравняват резултатите между контролна група (КГ) и група, при която е извършено предоперативно планиране с триизмерна реконструкция (Г-ТР). В 11 от проучванията, се установява сигнификантно по-кратко оперативно време в Г-ТР (WMD = -29.36; 95%CI -55.20 – -3.51,  $p = 0.03, I^2 = 88\%$ ). Десет от включените серии, с данни за интраоперативната кръвозагуба, не демонстрират статистически значима разлика, между двете групи. Подгрупов анализ на 3 от проучвания, при вторични чернодробни лезии, демонстрира сигнификантно по-малка кръвозагуба в групата в Г-ТР (WMD = -93.53; 95% CI -152.32 – -34.73,  $p = 0.002, I^2 = 59\%$ ).

Анализът не установява статистически значима разлика в необходимостта от интраоперативна хемотрансфузия или продължителността на болничния престой. При десет от включените серии, предоставящи информация, по отношение на следоперативните усложнения, в Г-ТР се установява статистически значима редуция в постоперативния морбидитет (OR = 0.60; 95%CI 0.46-0.79,  $p < 0.001, I^2 = 0\%$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 1</b> При пациенти, планирани за високообемна чернодробна резекция, клиницистите трябва да извършват виртуална волуметрия чрез компютър-томография или магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].
	<b>РІСО 2</b> При пациенти, планирани за чернодробна резекция, клиницистите трябва да обсъждат предоперативен албумин-билирубин индекс като прост и удобен метод за прогноза на риск за следоперативна чернодробна недостатъчност [умерено качество на доказателства].
	<b>РІСО 5</b> При пациенти с холангиокарцином, планирани за чернодробна резекция, клиницистите трябва да обсъждат предоперативна кортико-стероидна профилактика с цел по-ниска честота на усложнения [умерено качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РІСО 3</b> За предоперативна оценка на чернодробна функция при пациенти с холангиокарцином, планирани за високообемна чернодробна резекция, не се препоръчва рутинно провеждане на ретенционен тест с индоцианиново зелено [умерено качество на доказателства].
	<b>РІСО 4</b> При пациенти с холангиокарцином, планирани за високообемна чернодробна резекция, клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на функционална магнитнорезонансна томография с хепатотропен контраст за оценка на чернодробен функционален резерв и на риск от следоперативна чернодробна недостатъчност [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 6**

При пациенти, планирани за високообемна чернодробна резекция, клиницистите биха могли да извършват триизмерна реконструкция чрез компютър-томография с цел подобряване на интраоперативните и следоперативните резултати [умерено качество на доказателства].



- *При определяне на обем на бъдещ чернодробен остатък се предпочита компютър-томографска волуметрия пред магнитнорезонансната поради по-висока пространствена разделителна способност.*
- *Виртуална волуметрия трябва да се осъществява от специалисти с опит в образната диагностика на хепатобилиарна система.*
- *Цялостна оценка на основни параклинични показатели подпомага предоперативната оценка на риск от развитие на следоперативна чернодробна недостатъчност.*
- *Сам по себе си ретенционният тест с ICG не представлява надежден метод за оценка на чернодробен функционален резерв, но в комбинация с лабораторни параметри и образни изследвания позволява адекватна комплексна оценка на риск от следоперативна чернодробна недостатъчност.*
- *Контраст-усилена магнитнорезонансна томография с хепатотропни контрастни вещества дава възможност за оценка не само на цялостната чернодробна функция, но и на планирания бъдещ чернодробен остатък, което подпомага прогнозиране на следоперативна чернодробна недостатъчност, извън случаите с билиарна обструкция.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol* 2010; 75: e107-11. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.005
2. Schroeder T, Radtke A, Kuehl H, et al. Evaluation of living liver donors with an all-inclusive 3D multi-detector row CT protocol. *Radiol* 2006; 238: 900-910. doi: 10.1148/radiol.2382050133
3. Vernuccio F, Whitney SA, Ravindra K, et al. CT and MR imaging evaluation of living liver donors. *Abdom radiol (NY)* 2021; 46: 17-28. doi: 10.1007/s00261-019-02385-6
4. Testa G, Nadalin S, Klair T, et al. Optimal surgical workup to ensure safe recovery of the donor after living liver donation – A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transp* 2022; 36: e14641. doi: 10.1111/ctr.14641
5. Pang Q, Zhou S, Liu S, et al. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in post hepatectomy liver failure and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Updates Surg* 2022; 74 (3): 821-31. doi: 10.3390/jcm10092011
6. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 550-558. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151
7. Granieri S, Bracchetti G, Kersik A, et al. Preoperative indocyanine green (ICG) clearance test: Can we really trust it to predict post hepatectomy liver failure? A systematic review of the literature and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 40: 103170. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103170
8. Theilig D, Steffen I, Malinowski M, et al. Predicting liver failure after extended right hepatectomy following right portal vein embolization with gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2019; 29 (11): 5861-5872. doi: 10.1007/s00330-019- 06101-2
9. Wang Q, Wang A, Sparrelid E, et al. Predictive value of gadoxetic acid-enhanced MRI for post hepatectomy liver failure: A systematic review. *Eur Radiol* 2022; 32 (3): 1792-1803. doi: 10.1007/s00330-021-08297-8
10. Jötten L, Steinkraus KC, Traub B, et al. Impact of perioperative steroid administration in patients undergoing elective liver resection: Meta-analysis. *BJS Open* 2022; 6 (6). doi: 10.1093/bjsopen/zrac139
11. Liu Y, Wang Q, Du B, et al. A meta-analysis of the three-dimensional reconstruction visualization technology for hepatectomy. *Asian J Surg* 2023; 46 (2): 669-676. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.07.006>

#### 4. 3. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

##### 4. 3. 1. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА ЧЕРНОДРОБНА РЕЗЕКЦИЯ

Даниел КОСТОВ, Юлия КАЛЧЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с резектабилен интрахепатален холангиокарцином (иХК) резекционна граница над 10 mm води ли до по-добри онкологични резултати?

**PICO 2.** При иХК анатомична чернодробна резекция (АЧР), сравнена с аналогична по обем неанатомична чернодробна резекция (НЧР), демонстрира ли превъзходство за хирургични и онкологични резултати?

**PICO 3.** При иХК минимално инвазивна чернодробна резекция (МИЧР), сравнена с отворена чернодробна резекция (ОЧР) в аналогичен обем, демонстрира ли превъзходство по отношение на хирургични и онкологични резултати?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### PICO 1.

Честотата на локални рецидиви след R0-чернодробна резекция по повод иХК се свързва с локализацията на тумора, метастатичното засягане на регионални лимфни възли, съдовата инвазия и ширината на резекционната граница. В метаанализ на *Li MX, et al.* (2016 г.) се установява, че пациенти с иХК и отрицателна резекционна граница имат значително по-дълга обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП), като се подчертава прогностич-

ната роля на R0-резекцията.<sup>1</sup> В национално японско проучване, извършено от *Watanabe Y, et al.* (2020 г.) се съобщава, че резекционната граница има ограничен прогностичен ефект при пациенти с иХК, с изключение на случаи без метастази в регионални лимфни възли.<sup>2</sup> При тези пациенти широка резекционна граница е свързана с благоприятни далечни онкологични резултати.

През 2016 г. *Tang H, et al.* публикуват първия метаанализ, проучващ ефектът от ширина на резекционната границата върху прогностичната пре-

живяемост при пациенти с иХК.<sup>3</sup> Проучването установява, че пациенти с широка резекционна граница ( $\geq 10$  mm) имат онкологично предимство за преживяемост в сравнение с тези, при които резекционният марж е по-малък от  $< 10$  mm (HR 1.59; 95%CI 1.09-2.32). Тези резултати не предоставят статистически анализ върху ПБП и преживяемост без рецидив (ПБР), както и по-прецизно стратифициране на диапазона на ширината на R0-границата, което прави констатациите без референтна стойност за клинично лечение.

*Jiang JH, et al.* (2023 г.) публикува актуализиран метаанализ върху резекционната граница, като проучва ефекта от ширината на маржа върху ОП, ПБП и ПБР при пациенти с иХК, които са претърпели R0-резекция, както и стратификационно проучва различна ширина на маржа ( $< 5$  mm, 5-9 mm,  $< 10$  mm и  $\geq 10$  mm) с цел осигуряване на повече основани на доказателства медицински доводи за определяне оптимална резекционната граница.<sup>4</sup> Анализът върху ОП показва, че прогностичният риск е значително по-благоприятен при пациенти с ширина на маржа 5-9 mm (HR 1.33; 95%CI 1.03-1.72) в сравнение с групата с резекционна граница  $< 5$  mm (HR 1.88; 95%CI 1.45-2.42). Разликата е статистически незначима при проучване за ПБР. Авторите приемат ширина на резекционна границата  $\geq 10$  mm за оптимална с онкологична полза за преживяемост. В проучването се подчертава прогностичното значение на типа тумор, степента на неговата диференциация (G) и състоянието на регионалните лимфни възли. Граница  $\geq 10$  mm е с дъл-

госрочна онкологична полза за преживяемост, особено при пациенти без метастази в регионални лимфни възли.

Мультицентрично проучване на *Liu et al.* (2021 г.) установява, че резекционна граница  $\geq 10$  mm е свързана с по-дълга ОП от 41 месеца в сравнение с 22 месеца при пациенти с по-малка граница.<sup>5</sup> При подгрупов анализ се оказва, че това е вярно само при пациенти в стадий I (AJCC). Общата преживяемост не се влияе от резекционната граница при тумори в стадий II или III (AJCC) и не надвишава 15 месеца. При подгрупов анализ се оказва, че това е вярно само при пациенти в стадий I (AJCC). Общата преживяемост не се влияе от резекционната граница при тумори в стадий II или III (AJCC) и не надвишава 15 месеца.

В метаанализ на *Dai YS, et al.* от 2023 г. се правят аналогични изводи с препоръка за резекционна граница  $\geq 10$  mm при пациенти с иХК, особено при тези с отрицателни за туморни клетки лимфни възли и ранен стадий на тумора. В случаи, при които технически е невъзможно постигане на резекционна граница от 10 mm, е наложително маржът да е не по-малък от 5 mm.<sup>6</sup> Авторите правят заключението, че пациенти, подложени на чернадробна резекция по повод иХК, имат онкологично предимство по отношение на преживяемост при резекционна граница от  $\geq 10$  mm в сравнение с тези, при които маржът е  $< 10$  mm. Въпреки това, хирурзите трябва да определят ширината на резекционната границата според състоянието на



пациента, като граница < 10 mm не трябва да се приема като противопоказание за оперативно лечение. В допълнение трябва да се има предвид и състоянието на лимфните възли, които са с прогностично значение върху следоперативната преживяемост. В обобщение може да се направи заключение, че резекционна граница  $\geq 10$  mm е с онкологична полза за ОП при пациенти с иХК, особено при тези без метастази в регионални лимфни възли, но са необходими допълнителни многоцентрови проучвания в подкрепа на това твърдение.

#### **PICO 2.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Две големи китайски проучвания (2019 г., 2022 г.) доказват предимство на АЧР пред НЧР по отношение на ОП и ПБП, но липсва сигнификантна разлика в честотата на следоперативни усложнения между двете групи болни.<sup>7,8</sup> При мултивариационен анализ НЧР е независим прогностичен фактор за скъсена ОП и ПБП.<sup>8</sup> Проучване на *Li et al.* (2018 г.) върху 150 пациенти с иХК не установява сигнификантна разлика за ОП, преживяемост без болест (ПББ), едно, 3- и 5-годишна преживяемост между пациенти, подложени на НЧР и АЧР: OS – 70.2%, 22.9% и 22.9% срещу 71.1%, 51.7% и 51.7% ( $p = 0.229$ ); ПББ – 53.2%, 19.2% и 19.2% срещу 58.6%, 41.0% и 41.0% ( $p = 0.370$ ).<sup>9</sup> Заключение от проучването е, че типът на чернодробна резекция не е фактор, повлияващ следоперативната преживяемост. Ретроспективно проучване върху 702

болни с иХК установява, че пациенти с АЧР и НЧР са с близка честота на следоперативни усложнения – 26.6% срещу 25.1% ( $p = 0.634$ ), но едно-, 3- и 5-годишната ПББ е по-дълга при болни, подложени на АЧР.<sup>10</sup> В проучване на *Wu et al.* (2022 г.), сравняващо резултати след АЧР и НЧР при пациенти с иХК, не се установява статистически значима разлика между двете групи за интраоперативна кръвозагуба, оперативно време, следоперативен болничен престой и честота на следоперативни усложнения.<sup>11</sup> Онкологична полза за ОП е доказана в проучване от 2023 г. при резекционна граница  $\geq 10$  mm и пациенти с N0-статус. При сравняване R0- срещу R1-резекция липсва сигнификантна разлика за ОП при пациенти с N1-статус.<sup>4</sup> Установява се, че АЧР предоставя по-добра преживяемост в сравнение с НЧР при пациенти с иХК в стадий IA, IB или II без съдова инвазия.

#### **PICO 3.**

В метаанализ на *Aliseda et al.* (2023 г.) са доказани предимствата на МИЧР в сравнение с отворената операция, които са по-ниска по обем кръвозагуба ( $p = 0.0001$ ), по-кратък болничен престой ( $p = 0.0007$ ), по-ниска честота на следоперативни усложнения ( $p = 0.023$ ) и сигнификантна онкологична полза, изразяваща се в удължена ОП и ПББ ( $p = 0.04$ ).<sup>12</sup> В мултицентрично проучване върху болни с иХК, проведено от *Brustia et al.* (2022 г.), е установена незначителна разлика в продължителността на ОП и ПББ ( $p = 0.0043$ ,  $p = 0.47$ ) при пациенти след МИЧР спрямо групата с ОЧР.<sup>13</sup>

Метаанализ на *Zhao X, et al.* (2023 г.) сравнява МИЧР с ОЧР при болни с иХК и установява значимо по-добри резултати след лапароскопската операция, свързани с по-малка по обем интраоперативна кръвозагуба, по-кратък болничен престой и по-висок процент на R0-резекция, при сходна дългосрочната преживяемост.<sup>14</sup> Метаанализ на *Wei F, et al.* (2020 г.) доказва предимствата на МИЧР пред ОЧР както по отношение честотата на R0-резекцията, така и по отношение на дългосрочни онкологични резултати. Авторите предлагат рутинно прилагане на МИЧР при пациенти с иХК, след проучвания върху ползата от лимфната дисекция в чернодробния хилус.<sup>15</sup> Метаанализ на *Guerrini et al.* (2020 г.) върху пациенти с иХК установява по-добри резултати след МИЧР в сравнение с аналогична по обем ОЧР по отношение обем на интраоперативна кръвозагуба, единици хемотрансфузия, продължителност и честота на Pringle-манювър, болничей престой и честота на следоперативни усложнения.<sup>16</sup> Мултицентрично проучване на *Sahakyan MA, et al.* (2023 г.) прави извод, че МИЧР при иХК е свързана с подобрени краткосрочни и дългосрочни резултати в сравнение с ОЧР, но критериите за избор на лапароскопска хирургия пред стандартна операция предстои да бъдат допълнително изяснени.<sup>17</sup> Международно мултицентрично проучване (2022 г.) сравнява МИЧР с ОЧР при иХК и установява по-добра продължителност на ОП при пациенти, подложени на лапароскопска операция (едно, 3-, 5- годишна преживяемост – 92%, 75% и 63% срещу 92%, 58% и 49% ( $p = 0.0043$ ). Прогностични фактори за висока честота на следоперативна смъртност и рецидив на за-

боляването са обемът на хемотрансфузия, следоперативните усложнения и чернодробната стеатоза. В проучване от 2023 г. се доказва полза от МИЧР при иХК в сравнение с ОЧР, но пациентите с високи предоперативни нива на СА 12-5 и наличие на метастази в регионални лимфни възли имат лоша дългосрочна прогноза, независимо от приложената оперативна методика. Авторите правят заключението, че доказателствата за полза от МИЧР при иХК се нуждаят от многоцентрови обширни проспективни проучвания, за да бъдат приети.<sup>19</sup> В скорошно проучване на *Kim KD, et al.* (2024 г.) върху пациенти с иХК се установява, че болничният престой и пребиваването в отделението за интензивно лечение са значимо по-кратки при пациенти с МИЧР в сравнение с тези, подложени на ОЧР.<sup>20</sup> Следоперативните усложнения и усложненията от трето ниво по *Clavien-Dindo* са с по-висока честота след ОЧР в сравнение с групата на МИЧР. При мултивариационен анализ се доказва, че наличие на мултицентрични тумори и метастази в регионални лимфни възли са предразполагащи фактори за рецидив на заболяването и висока честота на следоперативна смъртност. Анализ на *Patrone et al.* (2021 г.) върху 9 сравнителни ретроспективни проучвания при 3012 пациенти, подложени на МИЧР, правят заключение, че оперативната методика е приложима и безопасна при пациенти с иХК и диаметър на тумора < 5 cm, без инвазия в холедоха и без съдова инфилтрация, при които не се налага реконструкция на жлъчни и кръвоносни съдове.<sup>21</sup> При МИЧР постигането на R0-резекционна граница е най-важен прогностичен фактор, касаещ дългосрочна преживяемост.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**RICO 1**

При резектабилен интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да се стремят към постигане на резекционна граница  $\geq 10$  mm с цел подобряване на обща преживяемост, особено при случаи без метастази в регионални лимфни възли [умерено качество на доказателства].

**RICO 2**

При резектабилен интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да прилагат анатомична или неанатомична чернодробна резекция със сравнима ефективност за преживяемост [ниско качество на доказателства].

**RICO 3**

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат микроинвазивна чернодробна резекция при солитарен тумор с диаметър  $\leq 5$  cm (T1a) или  $\geq 5$  cm (T1b) без инвазия в холедох и без инфилтрация на големи кръвоносни съдове [умерено качество на доказателства].



- *При технически възможности за анатомична или неанатомична чернодробна резекция при пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да предпочетат тип операция, причиняващ по-малка оперативна травма.*
- *Микроинвазивната чернодробна хирургия е еквивалент на отворена хирургия при селектирани пациенти с интрахепатален холангиокарцином (T1a, T1b).*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Li MX, Bi XY, Li ZY, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2016; 203 (1): 163-73. doi: 10.1016/j.jss.2016.02.012
2. Watanabe Y, Matsuyama Y, Izumi N, et al. Effect of surgical margin width after R0 resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Surgery* 2020; 167 (5): 793-802. doi: 10.1016/j.surg.2019.12.009
3. Tang H, Lu W, Li B, et al. Influence of surgical margins on overall survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (35): e4621. doi: 10.1097/MD.0000000000004621
4. Jiang JH, Fang DZ, Hu YT. Influence of surgical margin width on survival rate after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023; 13 (5): e067222. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067222
5. Liu H, Lin L, Lin Z, et al. Impact of surgical margin width on long-term outcomes for intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study. *BMC Cancer* 2021; 21 (1): 840. doi: 10.1186/s12885-021-08560-7
6. Dai YS, Hu HJ, Lv TR, et al. The influence of resection margin width in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2023; 21 (1): 16. doi: 10.1186/s12957-023-02901-5
7. Si A, Li J, Yang Z et al. Impact of anatomical versus non-anatomical liver resection on short- and long-term outcomes for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1841-1850. doi: 10.1245/s10434-019-07260-8
8. Wang C, Ciren P, Danzeng A, et al. Anatomical resection improved the outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score matching analysis of a retrospective cohort. *J Oncol* 2022; 25: 2022: 4446243. doi: 10.1155/2022/4446243
9. Li B, Song L, Aierken Y, et al. Nonanatomic resection is not inferior to anatomic resection for primary intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 17799. doi: 10.1038/s41598-018-35911-5
10. Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. *Cancer Treat Rev* 2020; 84: 101936. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101936
11. Wu JY, Huang WT, He WB, et al. Long-term outcomes of anatomic vs. non-anatomic resection in intrahepatic cholangiocarcinoma with hepatolithiasis: A multicenter retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1130692. doi: 10.3389/fmed.2023.1130692
12. Aliseda D, Sapisochin G, Martí-Cruchaga P, et al. Association of laparoscopic surgery with improved perioperative and survival outcomes in patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis from propensity-score matched studies. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30 (8): 4888-4901. doi: 10.1245/s10434-023-13498-0
13. Brustia R, Laurent A, Goumard C, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of an international multicenter cohort study with propensity score matching. *Surgery* 2022; 171: 1290-1302. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.015
14. Zhao X, Gao FW, Jiang KY, et al. Laparoscopic or open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Front Oncol* 2023; 13: 1096714. doi: 10.3389/fonc.2023.1096714
15. Wei F, Wang G, Ding J, et al. Is it time to consider laparoscopic hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma? A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2020; 24 (10): 2244-2250. doi: 10.1007/s11605-019-04404-9
16. Guerrini GP, Esposito G, Tarantino G, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: The first meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405: 265-275. doi: 10.1007/s00423-020-01877-0

17. Sahakyan MA, Aghayan DL, Edwin B, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter propensity score-matched study. *Scand J Gastroenterol* 2023; 58 (5): 489-496. doi: 10.1080/00365521.2022.2143724
18. Brustia R, Laurent A, Goumard C, et al. Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of an international multicenter cohort study with propensity score matching. *Surgery* 2022; 171: 1290-1302. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.015
19. Shen Z, Tao L, Cai J, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score-matched study. *World J Surg Oncol* 2023; 21 (1): 126. doi: 10.1186/s12957-023-03004-x
20. Kim KD, Lee JE, Kim J, et al. Laparoscopic liver resection as a treatment option for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Updates Surg* 2024; 76 (3): 869-878. doi: 10.1007/s13304-024-01803-9
21. Patrone R, Izzo F, Palaia R, et al. Minimally invasive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13: 2203-2215. doi: 10.4251/wjgo.v13.i12.2203
22. Hamad A, Ansari A, Li Y, et al. Short- and long-term outcomes following robotic and open resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort study. *Surg Oncol* 2022; 43: 101790. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101790
23. Endo Y, Moazzam Z, Woldesenbet S, et al. Predictors and prognostic significance of postoperative complications for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2023; 47: 1792-1800. doi: 10.1007/s00268-023-06974-x

### 4. 3. 2. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

Даниел КОСТОВ, Юлия КАЛЧЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с интрахепатален холангиокарцином (иХК) извършване на рутинна лимфна дисекция, сравнено с резекция без лимфна дисекция, подобрява ли стадиране, прогноза и обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При пациенти с иХК лимфна дисекция отвъд границите на хепатодуоданалния лигамент, сравнена с ограничена в него, демонстрира ли полза за преживяемост?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

Метаанализ на *Atif M, et al.* включва 15 проучвания, публикувани в Pubmed, Medline, Embase, Cochrane Library, с 11 413 пациенти, при които в 56.3% от случаите е извършена чернодробна резекция с едноетапна лимфна дисекция, докато останалите са подложени само на чернодробна резекция.<sup>1</sup> Хетерогенността е оценена по критерий  $I^2$ ; за статистически достоверно е прието  $p < 0.05$ . По отношение на показателя ОП е налична умерена хетерогенност  $I^2 = 61\%$ ; за ПББ също е установена умерена хетерогенност  $I^2 = 52\%$ . Авторите оценяват цялостната хетерогенност на изследваните проучвания като висока предвид почти изцяло ретроспективния характер на включе-

ните материали, като са възможни подлежащи отклонения в критериите за включване. Разгледани са наличните консенсусни препоръки, като международните експертни групи предлагат различни подходи: NCCN и ESMO препоръчват рутинна лимфна дисекция. 2,3 European Association for the Study of Liver (EASL) и International Liver Cancer Association (ILCA) предлагат предоперативна биопсия на лимфни възли при всички пациенти, подходящи за оперативно лечение, в рамките на предоперативно стадиране, след което пациентите, достигнали до оперативно лечение, трябва да бъдат рутинно подложени на лимфна дисекция с над 6 лимфни възли. Резултатите на авторите предполагат, че определящ параметър е не количеството на ди-

сецирани лимфни възли, а доказването на метастатична болест – 27.7% от изследваните лимфни възли са позитивни за метастаза (14.9-42.5%). Няколко проучвания съобщават, че независимо от броя на изследвани лимфни възли, наличието на позитивни е асоциирано с влошена преживяемост. От друга страна, изследването на над 6 лимфни възли корелира с подобрена прогноза, особено при негативен нодален статус, следователно рутинната лимфна дисекция би била от полза с оглед прогноза, последващо лечение и постоперативно проследяване, но няма директен благоприятен ефект върху ОП.<sup>1,6</sup>

Друг метаанализ на *Feiyu Li, et al.* включва 21 проучвания, налични в PubMed/Medline, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, с 3796 пациенти, от които 1990 са претърпели чернодробна резекция с лимфна дисекция и 1806 – само чернодробна резекция.<sup>7</sup> Хетерогенността е оценена чрез  $I^2$  и  $\chi^2$ . При наличие на хетерогенност ( $I^2 > 50\%$ ) е използван модел на случайни ефекти, а в останалите случаи – модел с фиксирани ефекти. Авторите оценяват хетерогенността на включените проучвания като висока, варираща от 9% до 91% за различните публикации. Според резултатите метастазите в лимфни възли са най-важен прогностичен фактор и се откриват в 17% до 39.1% от случаите. Част от хирурзите смятат, че лимфната дисекция може да подобри ОП, докато останалите я определят като процедура с чисто прогностичен характер. Авторите заключават, че лимфната дисекция не подо-

брява ОП, нито намалява вероятността от рецидив.<sup>7,8</sup> Това се обяснява с два основни фактора: локален интрахепатален рецидив, чието лечение не би могло да бъде извършено само в хода на лимфна дисекция, а налага и ререзекция; наличие на метастатични лимфни възли поставя болестта в авансирал стадий извън обсега на хирургично лечение. Определянето на нодален статус е с потенциал за определяне на последващо лечение.<sup>7,9</sup>

Метаанализ на *Yeow M*, публикуван през 2024 г., оценява ОП, преживяемост без болест (ПББ) и значими усложнения.<sup>10</sup> Включени са проучвания, публикувани в PubMed, EMBASE и Cochrane до 30 януари 2023 г., сравняващи 3776 пациенти с иХК, при които е извършена чернодробна резекция с лимфна дисекция и такива само с чернодробна резекция. Анализирани е подгрупа с клинично определен предоперативно негативен нодален статус. Авторите съобщават значителна хетерогенност на проучванията по отношение на ОП до  $I^2 = 82\%$ , ПББ с  $I^2 = 22\%$  и значими усложнения с  $I^2 = 60\%$ ; в подгрупата с клинично негативен нодален статус съответно  $I^2 = 0\%$ , ПББ –  $I^2 = 27\%$  и значими усложнения –  $I^2 = 46\%$ . От изследваните 3776 пациенти тези, които са претърпели лимфна дисекция, спрямо останалите без лимфна дисекция са със сравнима ОП (HR 0.78; 95%CI 0.57-1.06,  $p = 0.11$ ), сравнима ПББ (HR 0.84; 95%CI 0.70-1.01,  $p = 0.07$ ) и сравним риск от значими усложнения (OR 1.07; 95%CI 0.70-1.62,  $p = 0.75$ ). Подгрупов анализ на пациенти с клинично негативен нодален статус показва значимо по-висока ОП при

пациенти, претърпели лимфна дисекция (HR 0.78; 95%CI 0.57-1.06,  $p = 0.11$ ), и с незначимо подобрена ПББ (HR 0.81; 95%CI 0.65-1.01,  $p = 0.06$ ). Авторите заключават, че лимфната дисекция не подобрява достоверно ОП и ПББ, но отбелязват по-добри резултати при пациенти с първоначално клиничен негативен нодален статус.

По-стар метаанализ на *Zhou R*, публикуван през 2019 г., сравнява ефективност и безопасност на лимфна дисекция при пациенти с иХК.<sup>11</sup> Включени са 13 студии, публикувани от 2000 г. до 2018 г. в PubMed/Medline, EMBASE, Web of Science и Cochrane Library, с общ брой от 1377 пациенти, като случаите с извършена лимфна дисекция са разделени допълнително на позитивен и негативен статус. Хетерогенността е оценена чрез  $I^2$  и  $\tau^2$ ; при наличие на хетерогенност ( $p < 0.1$  или  $I^2 > 50\%$ ) е използван модел на случайни ефекти, а в останалите случаи – модел с фиксирани ефекти. Авторите съобщават налична хетерогенност до  $I^2 > 38\%$ , дължаща се на ретроспективен характер, липса на унифицирани стандарти за брой дисецирани лимфни възли и липсващи данни. Авторите не препоръчват рутинна лимфна дисекция поради липса на подобрена ОП, по-висок морбидитет и по-висок риск от усложнения.

Ретроспективно мултицентрично проучване на *Chen Chen, et al.* анализира прогностичната стойност на лимфна дисекция при предоперативен негативен нодален статус.<sup>12</sup> Включени са 637 пациенти с негативен нода-

лен статус, като в 74 от случаите постоперативно се откриват метастатични лимфни възли. Анализът на данните показва, че пациенти, претърпели лимфна дисекция в хода на оперативното лечение, имат по-добра прогноза за ОП и рецидив на болестта, като оптималният брой на изследвани лимфни възли е над 8. Авторите препоръчват рутинна лимфна дисекция при пациенти с предоперативен негативен нодален статус с цел подобрене стадиране, прецизиране на прогнозата и подобряване на онкологичните резултати.<sup>12,13</sup>

#### **PICO 2.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Мултицентрично ретроспективно проучване на *Umeda Y, et al.* изследва прогностична стойност, оптимален обем и терапевтична полза от лимфна дисекция, разделяща туморната локализация на хилусна, левостранна и десностранна периферни.<sup>12,14</sup> Лимфните басейни, подлежащи на дисекция според локализацията им спрямо хепатодуоденалния лигамент, се класифицират на три нива: ниво 1 – лимфни възли в областта на хепатодуоденален лигамент; ниво 2 – лимфни възли в областта на артерия хепатика комунис и ниво 3 – гастрокардиачни, по хода на артерия гастрика синистра или целиачни лимфни възли.<sup>14,15</sup> Анализирани са данни от 279 случая, като следоперативно 39% са с позитивен нодален статус: ниво 1 е с най-висока честота на метастазиране; метастази в ниво 2 се откриват при левостранни периферни



и перихилусни лезии, но от друга страна, деснотранни периферни лезии рядко метастазират до ниво 3. Лимфни възли от ниво 2 и 3 рядко са самостоятелно позитивни без да има метастази в ниво 1. Ниво 3 може да се разглежда като независим лимфен път, особено при левостранни периферни лезии, но от терапевтична и стадираща гледна точка ниво 3 трябва да влиза в съображение като второстепенно на нива 1 и 2. От анализ за терапевтична и прогностична стойност и постоперативни усложнения авторите препоръчват при перихилусна локализация на тумора извършване на лимфна дисекция до ниво 2, докато при периферни тумори ползата е ограничена и лимфна дисекция отвъд ниво 1 следва да се избягва.<sup>16</sup>

Мултицентрично ретроспективно проучване на *Zhang F, et al.* анализира данни от 15 международно утвърдени центрове по хепатобилиарна хирургия.<sup>17</sup> Включени са 1102 пациенти, като при 603 от тях (54.7%) в момента на оперативната интервенция е извършена и лимфна дисекция. Средната ОП е 30.6 месеца, като на първа, 3-та и 5-та година е съответно 77.9%, 44.5% и 30.4%. Пациенти с поне един метастатичен лимфен възел имат по-лоша ОП срещу такива с негативен нодален статус – 18 срещу 45 месеца. Общият брой на дисецирани лимфни възли (TNLE) има отношение към вероятността от доказване на лимфогенни метастази: общ брой над 6 е свързан с детекция на повече метастатични – TNLE < 6 (IQR 1-2) срещу TNLE > 6

(IQR 1-5) ( $p < 0.001$ ) и с по-голяма честота на откриването им – TNLE < 6 с 38.3% срещу TNLE > 6 с 49.4%; ( $p = 0.008$ ). От 494 пациенти, при които са посочени дисецираните лимфни басейни, при 359 (72.7%) е извършена дисекция само в хепатодуоденален лигамент (лимфен басейн 12), докато при 135 (27.3%) е извършена отвъд хепатодуоденалния лигамент. Според TNM 8-ма ревизия на AJCC/UICC стандартната лимфна дисекция включва хепатодуоденален лигамент, долни френични и гастрохепатални лимфни възли при левостранна локализация и перидуоденални, перипанкреатични – при десностранна локализация на първичния тумор. Вероятността за доказване на позитивен нодален статус е по-висока при пациенти със стандартна лимфна дисекция с 57.8% срещу тези с дисекция, ограничена само в хепатодуоденален лигамент – 38.4%. Пациенти с негативен нодален статус с общ брой дисецирани лимфни под 6 имат средна прогноза, тъй като е вероятно при част от тях да са пропуснати метастатични лимфни възли и определяне на по-ранен стадий на болестта. От друга страна, при пациенти с позитивен нодален статус броят на изследвани лимфни възли не влияе върху ОП.<sup>17-20</sup> Според авторите лимфната дисекция сама по себе си не би подобрила ОП, но предоставя информация за нодалния статус, въз основа на което се определя следоперативното проследяване и употребата на адювантна терапия.<sup>17</sup>

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

<b>СИЛНА</b>	<b>PICO 1</b> В хода на оперативно лечение на интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да извършват лимфна дисекция с цел адекватно стадиране, прогноза и определяне на последващо лечение [умерено качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>PICO 2</b> При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да извършват лимфна дисекция отвъд границите на хепатодуоденалния лигамент според локализацията на първичния тумор за достигане на минимален брой дисецирани лимфни възела $\geq 6$ с цел прецизиране на терапевтичния подход [ниско качество на доказателства].



- *Лимфна дисекция при интрахепатален холангиокарцином е необходима за адекватно стадиране, определяне на прогноза и преценка на последващо лечение.*
- *С цел избягване на фалшиво негативен нодален статус са необходими  $\geq 6$  лимфни възела, като лимфните басейни, подлежащи на дисекция отвъд хепатодуоденалния лигамент, се определят от локализацията на първичния тумор.*
- *Чернодробна резекция в обем R0 и лимфна дисекция на  $\geq 6$  лимфни възела е стандарт за хирургично лечение на интрахепатален холангиокарцином.*

### ИЗТОЧНИЦИ

1. Atif M, Borakati A, Mavroeidis VK. Role of routine lymph node dissection alongside resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15 (11): 2017-2032. PMID: 38077644. doi: 10.4251/wjgo.v15.i11.2017.
2. National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancers (Version 3.2023 – November 8, 2023). [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/btc.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf).

3. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
4. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023; 79 (1): 181-208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Eds. (2016) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition, Wiley- Blackwell, Hoboken.
6. Zhang X -F , Chakedis J, Bagante F, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma, *Brit J Surg* 2018; 105 (7): 857-866. <https://doi.org/10.1002/bjs.10827>.
7. Li F, Jiang Y, Jiang L, Li Q, et al. Effect of lymph node resection on prognosis of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 957792. doi: 10.3389/fonc.2022.957792.
8. Hu H, Xu G, Du S, et al. The role of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter retrospective study. *BMC Surg* 2021; 21: 359. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01363-4>.
9. Reames BN, Bagante F, Ejaz A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (10): 901-909. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.008.
10. Yeow M, Fong K, Zhao J, et al. Value of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2024; 26 (2): 161-170. doi: 10.1016/j.hpb.2023.11.007.
11. Zhou R, Lu D, Li W, et al. Is lymph node dissection necessary for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2019; 21 (7): 784-792. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.011.
12. Chen C, Su J, Wu H, et al. Prognostic value of lymphadenectomy in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter, retrospectively study. *Eur J Surg Oncol* 2023; 49 (4): 780-787. doi: 10.1016/j.ejso.2022.11.008.
13. Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score-matched study. *J Gastrointest Surg* 2019; 23 (3): 538-544. doi: 10.1007/s11605-018-3899-2.
14. Umeda Y, Takagi K, Matsuda T, et al. Clinical implications and optimal extent of lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter analysis of the therapeutic index. *Ann Gastroenterol Surg* 2022; 7 (3): 512-522. doi: 10.1002/ags3.12642.
15. Kim SH, Han DH, Choi GH, et al. Recommended minimal number of harvested lymph nodes for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2021; 25 (5): 1164-1171. doi: 10.1007/s11605-020-04622-6.
16. Umeda Y, Mitsuhashi T, Kojima T, et al. Impact of lymph node dissection on clinical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: Inverse probability of treatment weighting with survival analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022; 29 (2): 217-229. doi: 10.1002/jhbp.1038.
17. Zhang XF, Xue F, Dong DH, et al. Number and station of lymph node metastasis after curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma impact prognosis. *Ann Surg* 2021; 274 (6): e1187-e1195. doi: 10.1097/SLA.0000000000003788.
18. Edge Stephen B. and American Joint Committee on Cancer. 2017. *Ajcc Cancer Staging Manual 8th Ed.* 8th ed. New York: Springer.
19. Adachi T, Eguchi S. Lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A critical review of the literature to date. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21 (3): 162-168. doi: 10.1002/jhbp.30.
20. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, et al. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (12): 2136-2148. doi: 10.1007/s11605-014-2667-1.

#### 4. 4. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР

##### 4. 4. 1. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА РЕЗЕКЦИЯ

*Николай БЕЛЕВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ) радикална хирургична резекция, сравнена с стандартна холецистектомия, демонстрира ли превъзходство за преживяемост и честота на локални рецидиви?

**PICO 2.** При пациенти с КЖМ лапароскопска радикална резекция (ЛРР), сравнена с отворена радикална резекция (ОРР), демонстрира ли превъзходство за онкологични и хирургични резултати?

**PICO 3.** При иктерични пациенти с резектабилен КЖМ радикална хирургична интервенция, сравнена с радикална операция при пациенти с резектабилна болест без иктер, демонстрира ли сравними онкологични и хирургични резултати?

**PICO 4.** При КЖМ в стадий pT2b радикална хирургия, сравнена с такава в стадий pT2a, демонстрира ли достоверна разлика за дългосрочни онкологични резултати (честота на локални рецидиви, обща преживяемост)?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### **PICO 1.**

В систематичен преглед с метаанализ са включени 19 проучвания с общо 1791 пациенти в групата с радикална резекция и 3014 – в групата с обикновена холецистектомия.<sup>1</sup> В сравнение с обикновена холецистектомия радикалната резекция значитимо подобрява 5-годишната преживяемост без

болест (ПББ) (RR 1.36; 95%CI 1.02-1.81], едногодишната обща преживяемост (ОП) (RR 1.27; 95%CI 1.04-1.54) и 3-годишната честота на ОП (RR 1.71; 95%CI 1.02-2.85). Въпреки това, липсва значима разлика в честотата на рецидиви (RR 1.04; 95%CI 0.87-1.23) и в 5-годишната честота на ОП (RR 1.05; 95%CI 0.92-1.19) между двете групи. Оценката на качеството на изследване-

то и риска от отклонение е извършена с помощта на множество допълващи се методи, включително фанъл-тест, рангов тест на *Begg* и *Mazumdar* и тест на *Egger*. Има ясна симетрия в графиката на фанъл-теста на RR за 5-годишна ОП в тези проучвания, което предполага нисък риск от отклонения при публикуване (95%CI).

### РІСО 2.

Метаанализ на 18 ретроспективни проучвания включва 3513 пациенти с КЖМ, претърпели операция с лечебна цел, от които 1422 са в група с ЛРР и 2091 – в група с ОРР.<sup>2</sup> Данни за ОП са налични в 16 проучвания чрез използване на модел с фиксирани ефекти; липсва значима хетерогенност ( $\chi^2 = 17.31$ ,  $df = 15$ ,  $p = 0.30$ ,  $I^2 = 13\%$ ), а резултатите не показват разлика в ОП между групите с ЛРР и ОРР (HR 0.92; 95%CI 0.80-1.05,  $p = 0.22$ ). Данни за преживяемост без тумор (ПБТ) са налични в 10 проучвания и не се отчита значима хетерогенност ( $\chi^2 = 9.32$ ,  $df = 9$ ,  $p = 0.41$ ,  $I^2 = 3\%$ ); резултатите не показват достоверна разлика между групите с ЛРР и ОРР (HR 0.93; 95%CI 0.66-1.31,  $p = 0.70$ ). Данните за ОП след изчисление на съвпадение на резултата за склонност (PSM) са налични в 5 проучвания, без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 1.15$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.89$ ,  $I^2 = 0\%$ ); резултатите не показват разлика в ОП между групите с ЛРР и ОРР (HR 0.71; 95%CI 0.39-1.30,  $p = 0.27$ ). Данни за ПБТ след PSM и с използване на модел с фиксирани ефекти са налични в 4 проучвания, без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 0.96$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.81$ ,  $I^2 =$

0%); резултатите не показват разлика между групите с ЛРР и ОРР (HR 1.00; 95%CI 0.63-1.57,  $p = 0.99$ ). Данни за ОП с използване на модел с фиксирани ефекти при пациенти в стадий T2/TNM II са налични в 7 проучвания, без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 3.66$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.72$ ,  $I^2 = 0\%$ ); резултатите не показват разлика в групите с ЛРР и ОРР (HR 0.94; 95%CI 0.53-1.65,  $p = 0.83$ ). Данни за ПБТ на пациенти в стадий T2/TNM II са налични в 5 проучвания, без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 4.12$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.39$ ,  $I^2 = 3\%$ ); групата с ЛРР показва по-добър показател от тази с ОРР (HR 0.50; 95%CI 0.26-0.96,  $p = 0.04$ ).

Данни за брой дисецирани лимфни възли са докладвани в 17 проучвания; между тях съществува значима хетерогенност ( $\chi^2 = 131.34$ ,  $df = 16$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 88\%$ ), като е използван модел на произволни ефекти; резултатите не показват значима разлика в брой на дисецирани лимфни възли между групите с ЛРР и ОРР (MD -0.73; 95%CI -1.87-0.41,  $p = 0.21$ ).<sup>3</sup> Данни за брой дисецирани лимфни възли след PSM са докладвани в 6 проучвания; установена е значителна хетерогенност ( $\chi^2 = 78.43$ ;  $df = 5$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 94\%$ ), при което е използван модел на произволни ефекти; резултатите не показват значима разлика в брой дисецирани лимфни възли между групите с ЛРР и ОРР (MD -1.52; 95%CI -4.20-1.15,  $p = 0.26$ ). Резултатите за степен на резекция R0 са докладвани в 8 проучвания; липсва значима хетерогенност ( $\chi^2 = 1.77$ ;  $df = 6$ ,  $p = 0.94$ ,  $I^2 = 0\%$ ), като е използван модел с фиксирани ефекти; групата с ЛРР показва достоверно по-висок процент на R0-резекция в сравнение

с ОРР (OR 1.23; 95%CI 1.01-1.50,  $p = 0.04$ ). Данните за степен на резекция R0 след PSM не са достатъчни за общ анализ. Данните за интраоперативна загуба на кръв са докладвани в 14 проучвания със значима хетерогенност ( $\chi^2 = 516.12$ ;  $df = 13$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 97\%$ ), като е използван модел на произволни ефекти; групата с ЛРР показва по-малка интраоперативна кръвозагуба от групата с ОРР (MD -60.58; 95%CI -102.94 – -18.23,  $p = 0.005$ ). Данни за интраоперативна кръвозагуба след PSM са докладвани в 4 проучвания със значима хетерогенност ( $\chi^2 = 237.8$ ;  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 99\%$ ), вследствие на което е използван модел на произволни ефекти; резултатите не показват достоверна разлика а интраоперативна кръвозагуба между групи с ЛРР и ОРР (MD -94.71; 95%CI - 262.26-72.83,  $p = 0.27$ ). Данни за следоперативна продължителност на престой (СОПП) са отчетени в 17 проучвания със значима хетерогенност ( $\chi^2 = 212.98$ ;  $df = 16$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 92\%$ ), като е използван модел на произволни ефекти; групата с ЛРР показа по-къс СОПП от групата с ОРР (MD -3.31; 95%CI -4.38 – -2.24,  $p < 0.001$ ). Данни за СОПП след PSM са докладвани в 6 проучвания със значима хетерогенност ( $\chi^2 = 139.03$ ;  $df = 5$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 96\%$ ) и е използван модел на произволни ефекти; групата с ЛРР показва по-къс СОПП от групата с ОРР (MD -4.11; 95%CI -6.10-2.12,  $p < 0.001$ ). Данни за усложнения са докладвани в 15 проучвания без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 7.68$ ;  $df = 14$ ,  $p = 0.91$ ,  $I^2 = 0\%$ ) и е използван модел с фиксирани ефекти; групата с ЛРР показва по-нисък процент на усложнения от

групата с ОРР (OR 0.69; 95%CI 0.49-0.96,  $p = 0.03$ ). Данни за усложнения след PSM са докладвани в 6 проучвания без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 18.04$ ;  $df = 15$ ,  $p = 0.26$ ,  $I^2 = 17\%$ ), като е използван модел с фиксирани ефекти; резултатите не показват достоверна разлика в усложненията между групите с ЛРР и ОРР (OR 1.00; 95%CI 0.78-1.28,  $p = 1.00$ ). Данни за усложнения (*Clavien-Dindo степен 3-4*) са докладвани в 8 проучвания без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 3.18$ ;  $df = 4$ ,  $p = 0.53$ ,  $I^2 = 0\%$ ); резултатите не показват достоверна разлика за усложнения (*Clavien-Dindo 3-4*) между групите с ЛРР и ОРР (OR 0.59; 95%CI 0.26-1.32,  $p = 0.20$ ). Данни за усложнения (*Clavien-Dindo 3-4*) след PSM са докладвани в 5 проучвания без значима хетерогенност ( $\chi^2 = 0.55$ ;  $df = 1$ ,  $p = 0.46$ ,  $I^2 = 0\%$ ), като е използван модел с фиксирани ефекти; резултатите не показват достоверна разлика в усложненията (*Clavien-Dindo 3-4*) между групите с ЛРР и ОРР (OR 1.00; 95%CI 0.24-4.19,  $p = 1.00$ ).<sup>3</sup>

Друг метаанализ оценява безопасност и краткосрочни онкологични резултати между ЛРР срещу ОРР за КЖМ.<sup>4</sup> Данни за преживяемост са извлечени от криви на *Kaplan-Meier*, комбинирани с метода на *Tierney* за оценка на HR и 95%CI. Резултатите показват, че няма значима разлика за ОП (HR 1.01), преживяемостта без болест (ПББ) (HR 0.84), 30-дневна смъртност (RR 1.10), общ рецидив (RR 0.93), интраоперативно нарушение на жлъчния мехур (RR 1.17), оперативно време (WMD 8.32), брой пациенти, получаващи адювантна химиотерапия (RR 1.06) и кръвопреливане (RR 0.81). Наблюдава се достовер-

на разлика в преживяемостта на подгрупа Т3 (HR 0.77) и брой на дисцирани лимфни възли (ЛВ) (WMD 0.63) в полза на ОРР, заедно с намаляване на следоперативни усложнения (RR 0.65), по-голяма честота на R0-резекции (RR 1.04), по-нисък обем на интраоперативна кръвозагуба (WMD 128.62), по-малко време за отстраняване на дренажи (WMD 1.35), по-кратко време за възстановяване на диета (WMD 1.88), по-кратък болничен престой (WMD 3.51) и по-ниска честота на 90-дневна смъртност (RR 0.49) в полза на АРР.

### РІСО 3.

В метаанализ са включени 7 проучвания за ОП, състоящи се от 1960 участници.<sup>3</sup> Резултатите показват, че показателят е достоверно по-лош при пациенти със спрямо случаи без иктер (HR 2.21; 95%CI 1.64-2.97,  $p < 0.001$ ). След обединяване на проучванията е открита значима хетерогенност ( $I^2 = 72\%$ ,  $p = 0.001$ ), като е използван модел на произволни ефекти. Фънел-плот анализът показва липса на отклонение в публикацията и тестът на Egger е незначителен ( $p = 0.276$ ). Въпреки това, има две отклонения, които се анализират. *Nasu et al.* съобщават за сравнима дългосрочна преживяемост при пациентите, които са със или без иктер – 5-годишна преживяемост от 31% срещу 27% ( $p = 0.742$ ). *Feng et al.* съобщават за преживяемост след резекция само в подгрупа в стадий III и IV и отбелязват, че разликата в преживяемостта между пациенти със и без иктер е по-малка, отколкото в общата кохорта. Анализът за чувствителност, който изключва тези две проучвания, отбелязва

ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.65$ ) и повишава HR до 2.80 (95%CI 2.40-3.28,  $p < 0.001$ ). Две проучвания съобщават за мултивариационни анализи на фактори, свързани с преживяемост на пациенти, в които е включен иктер. Едно проучване съобщава, че интраоперативна хемотрансфузия ( $p = 0.039$ ) и нарастващ стадий по TNM (стадий I срещу стадий IV) ( $p = 0.009$ ) независимо предсказват лоша преживяемост. Второто проучване идентифицира тумори, разположени в шийка на жлъчен мехур ( $p = 0.003$ ) и метастази в лимфни възли ( $p = 0.044$ ) като значими фактори. След отчитането им в мултивариационен анализ нито едно от проучванията не съобщава, че иктер е независимо свързан с преживяемостта, отчитайки почти идентични HR от 0.73 и 0.75. За анализ на резектабилност са включени 8 проучвания; пациенти с иктер имат по-напреднала болест от тези без иктер (OR 5.87; 95%CI 2.41-14.33,  $p < 0.001$ ). От своя страна, иктеричните пациенти са по-малко. Въпреки това, разликата в резектабилност варира значително в различните проучвания ( $I^2 = 73\%$ ,  $p < 0.001$ ), тъй като *Nasu et al.* съобщават за много висока степен на резектабилност в сравнение с други проучвания, които съобщават за почти идентични нива на резектабилност при пациенти със и без иктер (89.2% срещу 92.9%;  $p = 0.692$ ). Пациенти с иктер по-често претърпяват по-обширна операция, която се състои от големи резекции (OR 8.83; 95%CI 3.50-22.27,  $p < 0.001$ ).

Комбинираната резекция на съседни органи също има тенденция да бъде по-честа при пациенти с иктер (OR 3.54; 95%CI 0.94-13.29,  $p = 0.060$ ). Автори-

те заключават, че пациенти в групата с иктер имат по-висока следоперативна заболяемост (OR 3.54; 95%CI 2.47-5.06,  $p < 0.001$ ), изтичане на жлъчка (OR 2.15; 95%CI 1.24-3.71,  $p = 0.006$ ) и постоперативна чернодробна недостатъчност (OR 6.67; 95%CI 2.61-17.02,  $p < 0.001$ ) в сравнение с пациенти без иктер. За всеки резултат размерите на ефекта, докладвани от проучванията, са сходни с  $I^2 = 0\%$ .

**PICO 4.**

Данни за ОП са докладвани в метаанализ на 9 проучвания с 1198 пациенти (T2a = 600 и T2b = 598).<sup>4</sup> Моделът на случайни ефекти разкрива

значимо по-лоша ОП при пациенти с T2b тумори (HR 2.18; 95%CI 1.67-2.86,  $p < 0.0001$ ) в сравнение с T2a тумори. Липсва сигнификантна хетерогенност между различните проучвания ( $I^2 = 12\%$ ,  $p = 0.34$ ). Три проучвания съобщават за преживяемост без болест (ПББ), но оценката на ефектите не е възможно да се извлече от едно проучване и следователно не е извършен метаанализ. *Park et al.* съобщават за по-добра ПББ при T2a тумори в сравнение с T2b ( $p = 0.043$ ), докато резултати, публикувани от *Kwon et al.*, предполагат по-добра обща ПББ при T2a, но това не се запазва в мулти-вариационни анализи.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**PICO 1**

При пациенти с карцином на жлъчен мехур клиницистите трябва да извършват радикална хирургична интервенция с цел по-висока петгодишна преживяемост без болест [умерено качество на доказателства].

**PICO 2**

При пациенти с карцином на жлъчен мехур клиницистите трябва да обсъждат лапароскопска радикална резекция като алтернатива на отворена радикална резекция с цел подобряване на постоперативни хирургични и онкологични резултати, включително и на усложнения от степен 3-4 по *Clavien-Dindo*, със сравними дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].



**СИЛНА**

**PICO 3**

При пациенти с резектабилен карцином на жлъчен мехур и с механичен иктер по време на диагноза клиницистите трябва да обсъждат извършване на радикална хирургична интервенция, независимо от по-лоши краткосрочни и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].

**PICO 4**

При пациенти с карцином на жлъчен мехур pT2b хирурзите трябва да извършват радикална хирургична интервенция, разширена с чернодробна резекция, с цел подобряване на преживяемостта [умерено качество на доказателства].



- *Лапароскопска радикална резекция за карцином на жлъчен мехур трябва да се извършва само от хирурзи с експертиза по лапароскопска хепатобилиарна хирургия.*
- *При пациенти с карцином на жлъчен мехур в стадии T2/TNM II следва да се извършва лапароскопска радикална резекция с цел подобряване на преживяемост без болест.*
- *Пациенти с иктер и авансирал карцином на жлъчен мехур трябва да се обсъждат за хирургична резекция след обстойна предоперативна оценка (чернодробна функция, оценка на обем на остатъчен чернодробен паренхим, саниране на съпътстващ холангит и коморбидност) и съответна подготовка.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Liang Y-C, Li S-G, Wang JY. Radical resection versus simple cholecystectomy for gallbladder carcinoma: A systemic review and meta-analysis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2020; 30 (4): 381-387, doi: 10.1097/SLE.0000000000000789.
2. Shilin He, Tu-Nan Yu, Jia-Sheng Cao, et al. Laparoscopic vs open radical resection in management of gallbladder carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2023; 11 (27): 6455-6475. doi: 10.12998/wjcc.v11.i27.6455.

3. Dasari BV, Jonescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Once* 2018; 1-9. doi: 10.1002/jso.25186.
4. Ahmed SH, Usmani SR, Mishtaq R, et al. Role of laparoscopic surgery in the management of gallbladder cancer: Systematic review & meta-analysis. *Am J Surg* 2023; 225 (6): 975-987. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.01.008.

#### 4. 4. 2. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

*Николай БЕЛЕВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с радикална оперативна интервенция за карцином на жлъчен мехур (КЖМ) извършване на регионална лимфна дисекция на повече от 6 лимфни възли демонстрира ли полза за дългосрочна обща преживяемост (ОП)?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

###### **PICO 1.**

В метаанализ са включени 27 570 пациенти от 10 популационно базирани и 8 кохорти проучвания.<sup>1</sup> Лимфаденектомията не демонстрира значима полза за ОП при T1a тумори (n = 495; HR 1.37, 95%CI 0.65-2.86, p = 0.41). Лимфна дисекция показва достоверно подобрение на преживяемостта при T1b (n = 1618; HR 0.69, 95%CI 0.50-0.94, p = 0.02) и T2 (n = 6204; HR 0.68,

95%CI 0.56-0.83, p < 0.01) тумори. Лимфаденектомията подобрява преживяемостта в 2 проучвания, оценяващи T3 тумори (n = 1961). Убедителен анализ не е възможен за T4 тумори поради ниско натоварване на случая. Сред пациенти, подложени на лимфаденектомия, се наблюдава подобрена преживяемост при случаи с по-голям брой резецирани лимфни възли (≥ 6) (HR 0.57; 95%CI 0.45-0.71, p < 0.01).

##### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

###### **СИЛНА**

###### **PICO 1**

При радикална оперативна интервенция за карцином на жлъчен мехур в стадий pT1b-T3 клиницистите трябва извършват лимфна дисекция на поне 6 лимфни възела с цел по-добра дългосрочна преживяемост [умерено качество на доказателства].



*По време на радикална хирургична интервенция за карцином на жлъчен мехур хирургът трябва да извършива адекватна лимфна дисекция.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Widmann B, Warschkow R, Beutne U, et al. Effect of lymphadenectomy in curative gallbladder cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Langebecks Arch Surg* 2020; 405: 573584. doi: 10.1007/s00423-020-01878-z.

#### 4. 4. 3. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНЦИДЕНТЕН КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР

*Николай БЕЛЕВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с инцидентен карцином на жлъчен мехур (КЖМ) повторна радикална хирургична интервенция демонстрира ли полза за преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

###### **PICO 1.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Използвани са данни на пациенти с КЖМ, лекувани между 1998 г. и 2008 г., събрани ретроспективно във френска многоцентрова база данни. Регистърът съдържа 218 пациенти с инцидентен КЖМ (67 мъже и 151 жени, средна възраст – 64 години, възрастов диапазон – 31-88).<sup>1</sup> Сто четиридесет и осем (68%) пациенти са претърпели повторна резекция след среден интервал от 48 дни (диапазон – 2-245). Най-честа пълна процедура (66% от случаите) е 4b-, 5-сегментектомия с лимфаденектомия, но без резекция на жлъчни пътища.

При 54 пациенти е извършена порт-сайт ексцизия. Локален остатъчен тумор е открит при 83 (56%) пациенти; той е достоверно свързан с T-стадия и повлиява дългосрочната преживяемост. Осъществена е R0-резекция при

143 (97%) пациенти и инвазия на порт-сайта е потвърдена хистологично при един пациент (1.8%). След среден период на проследяване от 34 месеца едно-, 3- и 5-годишната преживяемост за 148 пациенти с повторна резекция е съответно 76%, 54% и 41%. Повторната резекция достоверно повишава преживяемостта при пациенти с pT2 ( $p = 0.0001$ ) и pT3 ( $p = 0,04$ ) болест. Резекцията на общия жлъчен канал не повишава нито R0-резекцията, нито общата преживяемост (ОП) ( $p = 0.06$ ).

В ретроспективно кохортно проучване с данни от Нидерландския раков регистър са включени 463 пациенти; 24% ( $n = 110$ ) са претърпели повторна резекция след среден интервал от 66 дни.<sup>2</sup> Резидуална болест (РБ) е наличен при 35% от пациентите и най-често се открива в лимфни възли (23%). Постигната е R0-резекция при 93 пациенти (92%). Средната ОП на

пациенти без повторна резекция е 13.7 (95%CI 11.6-15.6) срещу 52.6 месеца (95%CI 36.3-68.8) при пациенти с повторна резекция ( $p < 0.001$ ). След повторна резекция медианата на ОП е по-добра при пациенти без РБ срещу пациенти с РБ (не е достигната спрямо 23.1 месеца;  $p < 0.001$ ). При пациенти, претърпели повторна резекция, РБ в черен дроб (HR 5.54;  $p < 0.001$ ) и лимфни възли (HR 2.35;  $p = 0.005$ ) са единствени значими прогностични фактори при мултивариационен анализ. Прогностичните фактори за наличие на РБ са стадий рТ3 (HR 25.3;  $p = 0.003$ ) и стадий рN1 (HR 23.0;  $p = 0.022$ ). Средното проследяване в цялата кохорта ( $n = 463$ ) е 17.8 месеца (IQR 8.1-36.7), а средната ОП е 18.3 месеца (95%CI 14.1-22.4). Средната ОП на пациенти с инцидентен КЖМ без повторна резекция е 13.7 (95%CI 11.6-15.6) срещу 52.6 месеца (95%CI 36.3-68.8) при случаи, подложени на повторна резекция ( $p < 0.001$ ). Когато пациенти с продължителност на проследяване  $< 90$  дни от първичната операция се изключат от анализа, преживяемостта е 16.1 месеца (95%CI 13.7-18.5) при случаи без повторна резекция и 56.3 ме-

сеца (95%CI 49.0-63.5) с повторна резекция ( $p < 0.001$ ). При избор на пациенти на възраст  $< 65$  години и с продължителност на проследяване  $> 90$  дни повторна резекция все още корелира с по-добра преживяемост –18 срещу 77 месеца ( $p < 0.001$ ). При пациенти, получили повторна резекция с налични пълни патологични доклади ( $n = 102$ ), средната ОП е 56.3 месеца (95%CI 32.3-80.2) при R0- резекция срещу 18.0 месеца (95%CI 13.1-23.0) при пациенти с R1-резекция ( $p < 0.001$ ). Не е наблюдавана достоверна разлика в преживяемостта между пациенти, получили и не получили каквато и да е форма на чернодробна резекция (т.е. легло на жлъчен мехур, сегментектомия или хемихепатектомия), нито в цялата кохорта (50.0 срещу 52.6 месеца;  $p = 0.601$ ), нито в стратификацията според Т-стадий. Не са открити разлики в преживяемостта между различни места на РБ; пациенти с РБ само в черен дроб ( $n = 13$ ) са със средна ОП от 22.9 месеца, 24.5 месеца при пациенти с РБ само в лимфни възли ( $n = 16$ ) и 22.3 месеца при РБ както в черен дроб, така и в лимфни възли ( $n = 7$ ) ( $p = 0.257$ ).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### РІСО 1

#### СИЛНА

При пациенти с инцидентен карцином на жлъчен мехур в стадий  $\geq$  рТ2b клиницистите трябва да извършват повторна радикална хирургична интервенция с оглед на по-добра дългосрочна преживяемост [ниско качество на доказателства].



- При инцидентно открит карцином на жлъчен мехур и налични индикации хирурзите трябва да извършват повторна операция възможно най-рано, оптимално на 4-8-ма седмица.
- Наличие на pT3-стадий, pN1-ангажиране и R1/R2 граници на резекция при първична холецистектомия, лимфоваскуларна инвазия и периневрална инвазия са предиктори за неуспешна R0-ререзекция.

### ИЗТОЧНИЦИ

1. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35: 1887-1897, doi: 10.1007/s00268-011-1134-3
2. Elise AJ, Lydia G, Tessa JJ, et al. Re-resection in incidental gallbladder cancer: Survival and the incidence of residual disease. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1132-1142. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08074-4>.

#### 4. 5. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ ПЕРИХИЛУСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

##### 4. 5. 1. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА РЕЗЕКЦИЯТА СПОРЕД КЛАСИФИКАЦИЯТА НА *BISMUTH-CORLETTE*

*Цветан ТРИЧКОВ, Васил МИХАЙЛОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК) *Bismuth-Corlette* (BC) тип I/II извършване на резекция на жлъчни пътища (РЖП) в комбинация с парциална хепатектомия (ПХ), сравнена със самостоятелна РЖП, демонстрира ли превъзходство за R0-резекция, хирургични и онкологични резултати?

**PICO 2.** При пациенти с пХК извършване на дясна (ДХ), сравнена с лява хепатектомия (ЛХ), демонстрира ли превъзходство за R0-резекция, хирургични и онкологични резултати?

**PICO 3.** При пациенти с пХК (BC тип > II) извършване на парциална хепатектомия с резекция на първи сегмент (ПХ + РПС), сравнена с парциална хепатектомия без резекция на първи сегмент (ПХ – РПС), демонстрира ли полза за краткосрочни и дългосрочни резултати?

**PICO 4.** При пациенти с интраоперативно установени позитивни резекционни линии на пХК разширяване до постигане на R0-резекция демонстрира ли по-добри дългосрочни резултати?

**PICO 5.** При пациенти с пХК извършване на миниинвазивна (МИР), сравнена с отворена резекция (ОР), демонстрира ли превъзходство за хирургични резултати?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.**

В метаанализ от 2023 г., включващ 13 ретроспективни и една проспек-

тивна серия (общо 1821 пациента), посочва, че в Европа и САЩ при пациенти с пХК (BC-I/II), подложени на самостоятелна РЖП, се наблюдава



съпоставима честота на R0-резекция срещу РЖП плюс ПХ (RR 0.82; 95%CI 0.61-1.10,  $p = 0.18$ ).<sup>1</sup> При R0-резекция се наблюдава ниска хетерогенност на данните ( $I^2 = 20\%$ ;  $\text{Chi}^2 = 18.74$ ,  $df = 15$ ,  $p = 0.23$ ;  $Z = 7.60$ ,  $p < 0.00001$ ). При пациенти с пХК (BC-I/II), подложени на самостоятелна РЖП, сравнени с РЖП плюс ПХ, се наблюдава съпоставима смъртност (RR 0.36; 95%CI 0.05-2.53,  $p = 0.30$ ), но при самостоятелна РЖП се регистрира по-ниска честота на усложнения (RR 0.54; 95%CI 0.37-0.79,  $p = 0.002$ ). В анализа за морбидност се наблюдава ниска хетерогенност на данните ( $I^2 = 30\%$ ,  $\text{Chi}^2 = 2.86$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.24$ ;  $Z = 3.14$ ,  $p < 0.002$ ), докато за смъртността не се наблюдава хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $\text{Chi}^2 = 0.33$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.57$ ;  $Z = 1.03$ ,  $p < 0.30$ ). Тригодишната ОП при пациенти с пХК (BC-I/II), подложени на самостоятелна РЖП, сравнена с тези с РЖП плюс ПХ, е сходна (RR 0.95; 95%CI 0.46-1.98,  $p = 0.89$ ), но се наблюдава значима хетерогенност ( $I^2 = 68\%$ ,  $\text{Chi}^2 = 9.28$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.03$ ;  $Z = 0.13$ ,  $p < 0.89$ ). Средната преживяемост при самостоятелна РЖП е със 2.13 пъти по-дълга от тази при РЖП плюс ПХ (95%CI 1.69-2.70,  $p < 0.0001$ ), но и тук хетерогенността е значима ( $I^2 = 79.6\%$ ,  $p = 0.000$ ).

В друг метаанализ от 2017 г. (19 ретроспективни серии с 2139 пациенти) се докладват стойности на OR, които предполагат, че самостоятелна РЖП при пациенти с пХК (BC-I/II) не намалява вероятността за R0-резекция срещу РЖП плюс ПХ (OR 0.94; 95%CI 0.54-1.65); отчита се значима хетерогенност ( $I^2 = 68.3\%$ ,  $p = 0.000$ ).<sup>2</sup> Рискът от постоперативни усложнения (OR

1.99; 95%CI 1.37-2.90) и смъртността (OR 2.71; 95%CI 1.47-4.98) при РЖП плюс ПХ е по-голям отколкото при самостоятелна РЖП. И при оценката за смъртност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.98$ ), и за морбидност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.77$ ) не се наблюдава хетерогенност. Преживяемостта след РЖП плюс ПХ е повишена в сравнение със самостоятелна РЖП (HR 0.67; 95%CI 0.58-0.79), при незначима хетерогенност ( $I^2 = 41.7\%$ ,  $p = 0.041$ ).

#### РІСО 2.

Метаанализ на Хи от 2023 г. включва 14 кохортни ретроспективни серии с общо 1072 пациенти (447 с ЛХ и 625 с ДХ).<sup>3</sup> Скалата NOS е между  $7.0 \pm 0.76$  с нисък риск от субективност и високо качество на доказателства. Резултатите установяват сигнификантна разлика между ЛХ и ДХ за обща преживяемост (ОП) (HR 1.03; 95%CI 0.86-1.23;  $I^2 = 30.3\%$ ,  $p = 0.73$ ). Установява се сравнима едногодишна (OR 1.01; 95%CI 0.68-1.50;  $I^2 = 49.9\%$ ,  $p = 0.96$ ), 3-годишна (OR 0.86; 95%CI 0.65-1.14;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.30$ ) и 5-годишна (OR 0.76; 95%CI 0.57-1.01;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.06$ ) преживяемост между ЛХ и ДХ при пациенти с пХК. Преживяемост без болест (ПББ) е включена в 5 серии, като показателят HR е с ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). Не се установява статистическа значимост между групите с ЛХ и ДХ (HR 1.12; 95%CI 0.90-1.39,  $p = 0.31$ ). При значимите усложнения (*Clavien-Dindo степену* 3-5) не се наблюдава достоверна разлика между ЛХ и ДХ (RR 0.82; 95%CI 0.65-1.03;  $I^2 = 34.37\%$ ,  $p = 0.09$ ). Лявата хепатектомия се асоциира със сиг-

нификантно по-ниска честота на смъртност (RR 0.52; 95%CI 0.31-0.86;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.01$ ). Липсва сигнификантна разлика за честота на R0-резекция между ЛХ и ДХ (RR 0.95; 95%CI 0.88-1.02;  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.12$ ).

В друг метаанализ от 2021 г. (11 кохортни ретроспективни серии с общо 1031 пациенти) се установи, че ОП при болни с ЛХ и ДХ е сравнима (HR 1.27; 95%CI 0.98-1.63,  $p = 0.066$ ), с ниска хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.840$ ).<sup>4</sup> Не се установява значима разлика при сравняване на едногодишна (RR 1.01; 95%CI 0.89-1.15,  $p = 0.835$ ), 3-годишна (RR 0.94; 95%CI 0.80- 1.11,  $p = 0.49$ ) и 5-годишна (RR 0.82; 95%CI 0.67-1.01,  $p = 0.067$ ) преживяемост между двете групи. Незначителна хетерогенност се наблюдава за едногодишна преживяемост ( $I^2 = 48.3\%$ ,  $p = 0.102$ ), докато за 3- и 5-годишна преживяемост липсва ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.519$  и  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.643$ ). Дясна хепатектомия крие по-висок риск за значими усложнения (RR 0.73; 95%CI 0.56-0.95,  $p = 0.020$ ) при липса на хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.544$ ). За смъртност се наблюдава сигнификантна разлика при пациенти с ЛХ (RR 0.41; 95%CI 0.23-0.70,  $p = 0.001$ ), без хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.954$ ). Не се регистрира значима разлика между двете групи за R0-резекции (RR 0.95; 95%CI 0.87-1.03,  $p = 0.179$ ), без хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.607$ ).

### **РІСО 3.**

В метаанализ от 2021 г. са включени 10 серии с 1330 пациенти.<sup>5</sup> Не се установява значима хетерогенност при изследване на преживяемост ( $I^2 =$

38.2%,  $p = 0.103$ ), морбидност ( $I^2 = 0.0\%$ ,  $p = 0.411$ ) и смъртност ( $I^2 = 0.0\%$ ,  $p = 0.568$ ), докато при честотата на радикални операции се наблюдава значимост ( $I^2 = 65.9\%$ ,  $p = 0.012$ ). При изследване на R0- резекциите са включени 6 серии с общо 986 пациенти с пХК (540 с ПХ + РПС и 446 с ПХ – РПС); честотата на R0- резекция в ПХ + РПС е сигнификантно по-висока (OR 3.88; 95%CI 2.18-6.90), като се отчита значима хетерогенност ( $I^2 = 65.9\%$ ,  $p = 0.012$ ). При изследване за преживяемост са включени 10 серии с общо 1330 пациенти с пХК (665 с ПХ + РПС и 665 с ПХ – РПС); в групата с ПХ + РПС се наблюдава значимо по-добри резултати (HR 0.45; 95%CI 0.38-0.55). При изследване за морбидност са включени 4 серии с общо 713 пациенти с пХК (377 с ПХ + РПС и 366 с ПХ – РПС); рискът от постоперативни усложнения при ПХ + РПС е еквивалентен (OR 0.93; 95%CI 0.65-1.33). При изследване за смъртност са включени 4 серии с общо 713 пациенти с пХК (377 с ПХ + РПС и 336 с ПХ – РПС); рискът от следоперативна смъртност също е еквивалентен (OR 1.16; 95%CI 0.55-2.42).

В друг метаанализ от 2022 г. са включени 8 ретроспективни серии с 1137 пациенти.<sup>6</sup> При болни с ПХ + РПС, сравнени с ПХ – РПС, е налице по-голяма вероятност за постигане на R0-резекция (OR 5.85; 95%CI 2.64-12.95), както и по-добра ОП (HR 0.65; 95%CI 0.54-0.79). В групата с ПХ + РПС не се повишава честотата на следоперативни усложнения (OR 1.03; 95%CI 0.65-1.63).

В трети метаанализ от 2020 г. са включени 8 ретроспективни серии с 1350 пациенти, от които при 805 (60%) е извършена ПХ + РПС.<sup>7</sup> Най-често пКК е класифициран като ВС-III (47%) и това е най-честа индикация за ПХ + РПС – при 226 от 422 пациенти (54%). Резултатите показват липса на разлика за усложнения между двете групи (RR 0.93; 95%CI 0.77-1.13,  $p = 0.48$ ,  $I^2 = 0\%$ ) и смъртност (RR 1.01; 95%CI 0.42-2.41,  $p = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ ), без статистическа хетерогенност. При ПХ – РПС се наблюдава повишен риск от R1-резекция (RR 1.40; 95%CI 1.09-1.80,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 86\%$ ). Наблюдава се понижен риск от смъртност в групата на ПХ + РПС (HR 0.49; 95%CI 0.32-0.75,  $p < 0.01$ ;  $I^2 = 70\%$ ), но със значима хетерогенност от миксираната популация на различните серии със самостоятелна РЖП за ВС-I/II.

#### РИСО 4.

В метаанализ от 2020 г. са включени 8 ретроспективни серии с 1275 пациенти (179 във вторична R0-група, 843 в първична R0-група и 253 в R1-група).<sup>8</sup> Резултатите за OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост между вторична и първична R0-група е съответно 1.03 (95%CI 0.64-1.67,  $p = 0.90$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $Tau^2 = 0.00$ ,  $Chi^2 = 4.57$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.47$ ), 0.92 (95%CI 0.52-1.64,  $p = 0.78$ ,  $I^2 = 44\%$ ,  $Tau^2 = 0.21$ ,  $Chi^2 = 8.85$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.12$ ) и 0.83 (95%CI 0.37-1.84,  $p = 0.65$ ,  $I^2 = 58\%$ ,  $Tau^2 = 0.53$ ,  $Chi^2 = 11.93$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.04$ ). От друга страна, OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост между вторична R0- и първична R1-група е съответно 2.14 (95%CI 1.31-3.50,  $p = 0.002$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $Tau^2 = 0.00$ ,  $Chi^2 = 4.39$ ,  $df = 7$ ,

$p = 0.002$ ), 2.58 (95%CI 1.28-5.21,  $p = 0.008$ ,  $I^2 = 41\%$ ,  $Tau^2 = 0.38$ ,  $Chi^2 = 11.83$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.11$ ) и 3.54 (95%CI 1.67-7.50,  $p = 0.001$ ,  $I^2 = 14\%$ ,  $Tau^2 = 0.17$ ,  $Chi^2 = 8.19$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.32$ ).

В друг метаанализ от 2022 г. са включени 10 ретроспективни проучвания с 1955 пациенти.<sup>9</sup> Болните, претърпели R0-резекция след R1, имат сходна ОП с тези, при които е извършена първична R0-резекция (HR 0.93; 95%CI 0.72-1.19,  $p = 0.56$ ,  $I^2 = 84\%$ ), както и сигнификантно по-добра ОП срещу пациенти с R1 (HR 0.52; 95%CI 0.34-0.79,  $p = 0.002$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

В трети метаанализ от 2022 г. са включени 10 серии с 1470 пациенти – 224 във вторична R0-група, 971 в първична R0-група и 275 в R1-група.<sup>10</sup> Вторичната R0-група е с еквивалентна едно-, 3- и 5-годишна преживяемост срещу първична R0-резекция, съответно с OR 0.94 (95%CI 0.63-1.40,  $p = 0.76$ ), OR 1.46 (95%CI 1.02-2.09,  $p = .04$ ) и OR 1.55 (95%CI 1.00-2.42,  $p = 0.05$ ). От друга страна, едно-, 3- и 5-годишната преживяемост при вторична R0-резекция е сигнификантно по-висока от R1-резекция, съответно с OR 0.63 (95%CI 0.41-0.97,  $p = 0.04$ ), OR 0.43 (95%CI 0.28-0.66,  $p < 0.001$ ) и OR 0.28 (95%CI 0.15-0.52,  $p < 0.001$ ). Резултатите са сходни между първична и вторична R0-резекция за честота на рецидив на болестта (OR 1.71; 95%CI 0.87-3.37,  $p = 0.12$ ) и локализация на рецидив – регионален (OR 2.40; 95%CI 0.77-7.45,  $p = 0.13$ ), далечен (OR 1.21; 95%CI 0.48-3.02,  $p = 0.69$ ) и регионален плюс далечен (OR 0.28; 95%CI 0.09-0.90,  $p = 0.75$ ).

**PICO 5.**

В метаанализ от 2021 г. са включени 9 ретроспективни серии с 382 пациенти, от които 164 (42.9%) са с МИР (лапароскопска и роботизирана) и 218 (57.1%) са ОР.<sup>11</sup> Качественият анализ на сериите е оценен чрез скалата *Newcastle-Ottawa*. Наблюдава се по-кратко оперативно време при пациентите с ОР срещу тези с МИР (MD 93.51; 95%CI 64.10-122.91,  $p < 0.00001$ ) при сигнификантна хетерогенност ( $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 85\%$ ). Кръвозагубата е много по-малка в групата на МИР срещу ОР (MD -81.85; 95%CI -92.09 – -71.62,  $p < 0.00001$ ), без сигнификантна хетерогенност ( $p = 0.31$ ,  $I^2 = 15\%$ ). Честотата на хемотрансфузия е сравнима при двете групи (OR 0.74; 95%CI 0.33-1.67,  $p = 0.47$ ), без сигнификантна хетерогенност ( $p = 0.63$ ,  $I^2 = 0\%$ ). За честота на R0-резекция резултатите са еквивалентни (RD 0.02; 95%CI -0.05-0.09,  $p = 0.61$ ), без хетерогенност ( $p = 0.53$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Относно брой на дисецирани лимфни възли също не се установява статистически значима разлика между групите на МИР и ОР (MD 0.49; 95%CI -0.33-1.31,  $p = 0.24$ ), без хетерогенност ( $p = 0.92$ ,  $I^2 = 0\%$ ). За тежки усложнения също не се уста-

новява разлика между двете групи (OR 0.90; 95%CI 0.36-2.28,  $p = 0.83$ ), при несигнификантна хетерогенност ( $p = 0.34$ ,  $I^2 = 10\%$ ). Спрямо ранно хранене също не се установява значима разлика (MD -1.31; 95%CI -3.72-1.10,  $p = 0.29$ ), при сигнификантна хетерогенност ( $p = 0.03$ ,  $I^2 = 80\%$ ). Описва се статистически значим по-кратък период на постоперативна аналгезия в групата на МИР (MD -1.21; 95%CI -1.63 – -0.79,  $p < 0.00001$ ), без хетерогенност ( $p = 0.96$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Също така при пациенти с МИР се установява по-кратък болничен престой срещу ОР (MD -4.22; 95%CI -5.65 – -2.80,  $p < 0.00001$ ), но при сигнификантна хетерогенност ( $p = 0.008$ ,  $I^2 = 69\%$ ). Не се наблюдава статистически значими разлики между двете групи както при едногодишна (OR 1.00; 95%CI 0.48-2.06,  $p = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.40$ ), така и при 2-годишна преживяемост (OR 0.46; 95%CI 0.08-2.62,  $p = 0.38$ ,  $I^2 = 67\%$ ,  $p = 0.08$ ), но за 2-годишната преживяемост е налице сигнификантна хетерогенност. За морталитет не се наблюдава статистически значима разлика между пациенти с МИР и ОР (RD 0.02; 95%CI -0.05-0.10,  $p = 0.58$ ), без значима хетерогенност ( $p = 0.89$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РICO 1</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином <i>Bismuth-Corlette</i> тип I/II клиницистите трябва да предпочитат самостоятелна резекция на жлъчни пътища пред комбинирането ѝ с парциална хепатектомия поради съпоставими честота на R0-резекция, краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати [умерено качество на доказателства].
	<b>РICO 2</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином клиницистите трябва да извършват резекция според локализацията на тумора и класификацията на <i>Bismuth-Corlette</i> поради сравними R0- резекция, краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати [умерено качество на доказателства].
	<b>РICO 3</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином ( <i>Bismuth-Corlette</i> > II) клиницистите трябва да извършват парциална хепатектомия с резекция на първи сегмент с цел по-висока честота на R0-резекция и по-добра преживяемост при еквивалентни усложнения и смъртност [умерено качество на доказателства].
	<b>РICO 4</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином с интраоперативно установени позитивни резекционни линии клиницистите трябва да обсъждат разширяване до постигане на R0 с цел подобряване на преживяемост [умерено качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РICO 5</b> При селектирани пациенти с перихилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на миниинвазивна резекция с цел по-добри периперативни, при еквивалентни краткосрочни и дългосрочни резултати [умерено качество на доказателства].



- **Лапароскопията е метод на избор при пациенти със съмнение за хилусен холангиокарцином за изключване на перитонеална карциноматоза или разпространено лимфно ангажиране.**
- **При перихилусен холангиокарцином Bismuth-Corlette I/II се препоръчва самостоятелна резекция на жлъчни пътища, като R0-резекция трябва да се потвърди чрез експресно хистологично изследване.**
- **При пациенти с перихилусен холангиокарцином Bismuth-Corlette III/IV извършване на разширена лява или дясна хепатектомия се препоръчва при селектирани случаи в специализирани центрове с цел постигане на по-добра преживяемост.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Hu YF, Hu HJ, Lv TR, et al. Should more aggressive surgical resection be considered in the treatment for Bismuth types I and II hilar cholangiocarcinoma? A meta-analysis. *Asian J Surg* 2023; 46 (10): 4115-4123. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.043
2. Yang M, Zhang Y, Cui M, et al. Value of partial hepatectomy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis study. *Oncol Transl Med* 2019; 5 (6): 268-277. doi:10.1007/S10330-019-0390-0
3. Xu B, Zhao W, Chang J, et al. Comparative study on left-sided versus right-sided hepatectomy for resectable peri-hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2023; 21: 153. doi:10.1186/s12957-023-03037-2
4. Wu W, Cheng Q, Chen J, et al. Left-side vs. right-side hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 107. doi:10.1186/s12957-021-02213-6
5. Yang M, Li WW, Chen JH, et al. The value of caudate lobectomy in hilar cholangiocarcinoma treatment: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (7): E24727. doi:10.1097/MD.00000000000024727
6. Gilbert RWD, Lenet T, Cleary SP, et al. Does caudate resection improve outcomes of patients undergoing curative resection for perihilar cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (11): 6759-6771. doi:10.1245/S10434-022-11990-7
7. Birgin E, Rasbach E, Reissfelder C, Rahbari NN. A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (5): 747-753. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.023
8. Ke Q, Chen Y, Huang Q, et al. Does additional resection of a positive microscopic ductal margin benefit patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15 (5): e0232590. doi: 10.1371/journal.pone.0232590
9. Lenet T, Gilbert RWD, Smoot R, et al. Does intraoperative frozen section and revision of margins lead to improved survival in patients undergoing resection of perihilar cholangiocarcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (12): 7592-7602. doi:10.1245/S10434-022-12041-X
10. Dai YS, Hu HJ, Lv T, et al. The effect of secondary resection for patients with primary positive ductal margin of hilar cholangiocarcinoma: An updated meta-analysis. *Asian J Surg* 2022; 45 (9): 1780-1782. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.03.098
11. Tang W, Qiu JG, Deng X, et al. Minimally invasive versus open radical resection surgery for hilar cholangiocarcinoma: Comparable outcomes associated with advantages of minimal invasiveness. *PLoS ONE* 2021; 16 (3): e0248534. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0248534

#### 4. 5. 2. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

*Цветан ТРИЧКОВ, Васил МИХАЙЛОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с перихилусен холангиокарцином (пХК) какъв е оптималният брой дисецирани лимфни възли (ЛВ), осигуряващ адекватна детекция за лимфно ангажиране?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

###### **PICO 1.**

В швейцарски систематичен преглед от 2015 г. са анализирани 20 ретроспективни серии, включващи общо 2128 пациенти.<sup>1</sup> Честотата на позитивни лимфни възли (ЛВ+) варира между 31% и 58% в различните публикации. Средният брой ЛВ е 41.2 (IQR 33.5-47.9) срещу 40.0 (IQR 39.4-43.8) ( $p = 0.912$ ) и не корелира с честота на пациенти с ЛВ+ ( $p = 0.147$ ), със среден брой на позитивни ЛВ ( $p = p.683$ ), с 5-годишна преживяемост ( $p = 0.355$ ) или със средна обща преживяемост (ОП) ( $p = 0.842$ ). Подгрупов анализ показва, че дисециран среден брой ЛВ между 7 и 9 демонстрира най- висока детекция на пациенти с ЛВ+. Дисекция на 15 и повече ЛВ не се асоциира нито с повишена честота на ЛВ+ пациенти ( $p = 0.540$ ), нито с редукция на пациенти с негативни ЛВ ( $p = 0.665$ ), сравнено с дисекцията на по-малко от 15 ЛВ.

Също така дисекция на 15 и по-малко ЛВ не се отразява сигнификантно както върху 5-годишната ( $p = 0.385$ ), така и върху средната ОП ( $p = 0.754$ ).

В друг метаанализ от 2021 г. са включени 28 ретроспективни кохортни серии с 7748 пациенти.<sup>2</sup> Хетерогенността е несигнификантна (HR 2.16; 95%CI 1.94-2.41,  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 40\%$ ,  $p = 0.07$ ). При анализ на информацията се отчита, че при 5 и 7 дисецирани ЛВ се наблюдава сигнификантна разлика за установени ЛВ+ ( $p = 0.002$  и  $p < 0.001$ ). Докладва се, че повишен брой дисецирани ЛВ не се асоциира с повишена честота на ЛВ+ ( $p = 0.865$  и  $p = 0.480$ ). При дисекция на 13 или повече ЛВ се установяват по-добри дългосрочни резултати срещу < 13 ЛВ: 5-годишна ОП – 52.8% срещу 39.7% ( $p = 0.001$ ). Въпреки това, в други серии не се установява сигнификантна разлика сред пациенти с дисецирани над и под 12 ЛВ ( $p = 0.484$ ). Липсват доказателства, че повишен брой дисецирани ЛВ се асоциира и с по-добра преживяемост.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### PICO 1

При пациенти с перихилусен холангиокарцином клиницистите трябва да извършват дисекция на поне 5-9 лимфни възела с цел повишена детекция на лимфно ангажиране [умерено качество на доказателства].



*Стандартна лимфна дисекция при перихилусен холангиокарцином е задължителна и включва хепатодуоденален лигамент, обща хепатална артерия и дорзална част на глава на панкреас.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Kambakamba P, Linecker M, Slankamenac K, DeOliveira ML. Lymph node dissection in resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review. *Am J Surg* 2015; 210 (4): 694-701. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.015
2. Liang L, Li C, Wang M Da, et al. The value of lymphadenectomy in surgical resection of perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2021; 26 (9): 1575-1586. doi: 10.1007/S10147-021-01967-Z/METRICS



#### 4. 5. 3. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ

*Цветан ТРИЧКОВ, Васил МИХАЙЛОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с локално авансирал перихилусен холангиокарцином (пХК) с ангажиране на портална вена извършване на венозна резекция (ВР) демонстрира ли полза за краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати?

**PICO 2.** При пациенти с пХК, локално авансирал към обща чернодробна артерия, извършване на артериална резекция (АР) демонстрира ли полза за хирургични и онкологични резултати?

**PICO 3.** При пациенти с локално авансирал пХК извършване на съдова резекция (СР) корелира ли с по-висока честота на чернодробна недостатъчност (ЧН)?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

###### **PICO 1.**

В метаанализ от 2014 г. са включени 19 ретроспективни серии с 2342 пациенти.<sup>1</sup> Преди груповия анализ хетерогенността е определена чрез Chi<sup>2</sup> тест и  $p < 0.05$  и се дефинира като статистически значима. Разгледани са усложненията при 213 пациенти с ВР+ и 841 случая с ВР-. Между двете подгрупи не се установява статистическа значимост (OR 1.27; 95%CI 0.91-1.77,  $p = 0.16$ ) и авторите заключават, че венозните резекции не повишават риска от усложнения. Метаанализът показва, че ВР са рисков фактор за смъртност

при пациенти с пХК (OR 2.00; 95%CI 1.36- 2.96,  $p = 0.0005$ ). Сигнификантна разлика се установява и при пациенти с ВР+ срещу ВР- (OR 2.05; 95%CI 1.33-3.15,  $p = 0.001$ ). Показателят OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост е съотв. 0.65 (95%CI 0.43-0.99), 0.46 (95%CI 0.33-0.64) и 0.49 (95%CI 0.32-0.75). За групата с ВР показателят OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост е съотв. 0.62 (95%CI 0.39- 0.98), 0.42 (95%CI 0.29-0.59) и 0.42 (95%CI 0.30-0.60). При всички изброени метаданни се наблюдава сигнификантност ( $p < 0.05$ ).

В друг метаанализ на *Abbas* от 2012 г. са включени 24 кохортни проучва-

ния с общо 2457 пациенти (669 ВР+).<sup>2</sup> При съдови резекции не се установява разлика за морбидност между двете групи (OR 1.61; 95%CI 0.80-3.25), но се изтъква малък сравнен брой (61/167) при ниска хетерогенност ( $Tau^2 = 0.08$ ;  $Chi^2 = 2.39$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.30$ ;  $I^2 = 16\%$ ). Установява се по-висока смъртност при пациенти със съдова резекция (OR 2.07; 95%CI 1.21-3.57,  $p = 0.008$ ). Петгодишната преживяемост е по-ниска при пациентите, претърпели съдова резекция – 25% срещу 39% (OR 1.88; 95%CI 1.22-2.90,  $p = 0.004$ ), но се наблюдава сигнификантна хетерогенност ( $Tau^2 = 0.33$ ;  $Chi^2 = 29.75$ ,  $df = 13$ ,  $p = 0.005$ ,  $I^2 = 56\%$ ).

В метаанализ на *Chen* (Китай) от 2014 г. са разгледани 13 ретроспективни серии с общо 1921 пациенти.<sup>3</sup> Усложнения са отчетени в 7 проучвания с 732 пациенти. Не се установява разлика за морбидност между пациенти с ВР+ и ВР– (OR 1.30; 95%CI 0.89-1.88,  $p = 0.17$ ) при липса на хетерогенност ( $p = 0.61$ ,  $I^2 = 0\%$ ). За смъртност също не се наблюдава сигнификантна разлика между двете групи (OR 1.60; 95%CI 0.90-2.86,  $p = 0.11$ ), при ниска хетерогенност ( $p = 0.39$ ,  $I^2 = 6\%$ ). Метаанализът регистрира сигнификантна разлика между пациенти с ВР+ и ВР– за преживяемост (HR 1.90; 95%CI 1.59-2.28,  $p < 0.00001$ ), без значима хетерогенност ( $p = 0.13$ ,  $I^2 = 36\%$ ). От друга страна, за групата с ВР+ и за пациенти без резекция се наблюдава статистически значима разлика в полза на венозните резекции (HR 0.33; 95%CI 0.26-0.41,  $p < 0.00001$ ), без сигнификантна хетерогенност ( $p = 0.49$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

В трети метаанализ от 2013 г. са включени 11 ретроспективни серии с 1400 пациенти – 371 в група ВР+ и 1029 в контролна група ВР–.<sup>4</sup> Установява се, че ВР корелират с по-висока постоперативна смъртност (OR 2.31; 95%CI 1.21- 4.43,  $p = 0.01$ ), но в анализи след 2007 г. не се установява сигнификантна разлика за смъртност (OR 0.71; 95%CI 0.13- 3.87,  $p = 0.25$ ), при ниска хетерогенност ( $Tau^2 = 0.005$ ;  $Chi^2 = 7.46$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.38$ ,  $I^2 = 6\%$ ). За постоперативни усложнения не се наблюдава значима разлика между двете групи (OR 1.15; 95%CI 0.75-1.75,  $p = 0.52$ ), при липса на хетерогенност ( $Tau^2 = 0.00$ ;  $Chi^2 = 1.98$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.74$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Също и за 5-годишна преживяемост не се установява сигнификантна разлика (OR 0.66; 95%CI 0.36-1.21,  $p = 0.18$ ), като се наблюдава значима хетерогенност ( $Tau^2 = 0.44$ ;  $Chi^2 = 19.59$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.007$ ,  $I^2 = 64\%$ ).

В пореден метаанализ на *Liu* от 2021 г. са включени 4091 пациента от 22 ретроспективни кохортни серии.<sup>5</sup> Установява се, че липсва сигнификантна разлика за постоперативни усложнения между пациенти със и без съдова резекция (OR 1.04; 95%CI 0.86-1.26,  $p = 0.68$ ), при ниска хетерогенност ( $Chi^2 = 12.61$ ,  $df = 10$ ,  $p = 0.25$ ,  $I^2 = 21\%$ ). Подобни са резултатите за морбидност между група ВР+ и ВР– (OR 1.03; 95%CI 0.74-1.42,  $p = 0.88$ ), като не се установява хетерогенност ( $Chi^2 = 5.78$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.45$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Сигнификантна разлика се установява за смъртност при пациенти със и без венозна резекция (OR 1.61; 95%CI 1.02-2.54,  $p = 0.04$ ), при ниска хетерогенност ( $Chi^2 =$

10.23,  $df = 9$ ,  $p = 0.33$ ,  $I^2 = 12\%$ ). Пациенти с  $BP+$  се асоциират с по-лоша обща преживяемост (ОП): едногодишна (OR 0.77; 95%CI 0.49-1.20,  $p = 0.25$ ), 3-годишна (OR 0.45; 95%CI 0.36-0.57,  $p < 0.00001$ ) и 5-годишна (OR 0.52; 95%CI 0.35-0.76,  $p = 0.0008$ ), при ниска хетерогенност на данните ( $p = 0.10$ ,  $I^2 = 41\%$ ,  $\tau^2 = 0.0421$ ). Груповият анализ показва, че  $BP$  се асоциират с по-кратка ОП (HR 1.44; 95%CI 1.25-1.67,  $p < 0.001$ ). Въпреки това, метаанализът заключава, че  $BP$  е релативно сигурна и може да донесе ползи при авансирал  $pHK$  за дългосрочни резултати.

В метаанализ на *Song* от 2022 г. са включени 17 ретроспективни серии с 3150 пациенти – 685 с  $BP+$ , 345 с  $AP+$  и 2120 в контролна група.<sup>6</sup> Общият анализ на данните показва по-лоша преживяемост в група  $BP+$  (HR 1.50; 95%CI 1.24-1.81,  $p < 0.001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 13.9\%$ ,  $p = 0.297$ ). Въпреки това, за средна преживяемост се наблюдава сигнификантна разлика между групите с  $BP+$  и с  $BP-$  в серии преди 2010 г. (HR 2.22; 95%CI 1.66-2.99,  $p < 0.001$ ), докато след 2010 г. не се установява такава (HR 1.13; 95%CI 0.87-1.48,  $p = 0.357$ ), но и в двата периода не се наблюдава хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ).

### PICO 2.

В метаанализ от 2014 г. са включени 19 ретроспективни серии с 2342 пациенти.<sup>1</sup> Преди групов анализ хетерогенността е определена чрез  $\chi^2$  тест и  $p < 0.05$  и се дефинира като статистически значима. Резултатите показват, че между пациенти със и без  $AP$  се наблюдава значима разлика за усложне-

ния –  $AP+$  (93)/ $AP-$  (525) (OR 3.20; 95%CI 1.82-5.61,  $p < 0.001$ ). Извършване на  $AP$  повишава неколкостранно риска при пациенти с  $pHK$ . За смъртност също се наблюдава статистически значима разлика между двете групи (OR 2.12; 95%CI 1.17-3.81,  $p = 0.01$ ). Метаанализът показва, че в контролната група показателят OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост е съответно 0.65 (95%CI 0.43-0.99), 0.46 (95%CI 0.33-0.64) и 0.49 (95%CI 0.32-0.75). При пациенти с  $AP$  показателят OR за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост е съответно 0.42 (95%CI 0.22-0.81), 0.51 (95%CI 0.31-0.83) и 0.42 (95%CI 0.24-0.73). При всички изброени метаданни се наблюдава сигнификантност ( $p < 0.05$ ).

В друг метаанализ на *Abbas* от 2012 г. са включени 24 кохортни проучвания с общо 2457 пациенти и 669 васкуларни резекции.<sup>2</sup> Наблюдава се висока смъртност при пациенти с  $AP+$  (OR 4.48; 95%CI 1.97-10.16,  $p = 0.0003$ ), при ниска хетерогенност ( $\tau^2 = 0.00$ ;  $\chi^2 = 6.23$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.51$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Петгодишната преживяемост е по-ниска в групата със съдови резекции – 25% срещу 39% (OR 1.88; 95%CI 1.22-2.90,  $p = 0.004$ ), при значима хетерогенност ( $\tau^2 = 0.33$ ;  $\chi^2 = 29.75$ ,  $df = 13$ ,  $p = 0.005$ ,  $I^2 = 56\%$ ).

В трети метаанализ от 2022 г. са включени 10 ретроспективни серии с 2530 пациенти (408  $AP+$  и контролна група от 2122).<sup>7</sup> Наблюдава се достоверно завишена морбидност в група с  $AP+$  – 55% срещу 46% (OR 1.44; 95%CI 0.67-3.09,  $p = 0.003$ ). За значими постоперативни усложнения (*Clavien-Dindo*  $\geq$  III) също се наблюдава сигнификантна разлика при пациенти с  $AP+$  – 52%

срещу 47% (OR 1.44; 95%CI 1.02-1.75,  $p = 0.04$ ), при липса на хетерогенност ( $Tau^2 = 0.00$ ;  $Chi^2 = 2.97$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.70$ ,  $I^2 = 0\%$ ). За смъртност също се отчитат завишени стойности в група с AP+ – 6.8% срещу 3.3% (OR 2.65; 95%CI 1.27-5.32,  $p = 0.009$ ), при ниска хетерогенност ( $Tau^2 = 0.29$ ;  $Chi^2 = 8.78$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.19$ ,  $I^2 = 32\%$ ). Наблюдава се достоверно по-лоша едно-, 3- и 5-годишна преживяемост в група с AP+, съотв. 54% срещу 69% (OR 0.55; 95%CI 0.34-0.91,  $p = 0.02$ ), 34% срещу 38% (OR 0.74; 95%CI 0.55-0.98,  $p = 0.03$ ) и 18% срещу 29% (OR 0.54; 95%CI 0.39-0.75,  $p = 0.0002$ ), при съотв. хетерогенност ( $Tau^2 = 0.12$ ,  $Chi^2 = 6.50$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.17$ ,  $I^2 = 38\%$ ;  $Tau^2 = 0.01$ ,  $Chi^2 = 5.17$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0.40$ ,  $I^2 = 3\%$  и  $Tau^2 = 0.02$ ,  $Chi^2 = 8.80$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.36$ ,  $I^2 = 9\%$ ).

В метаанализ на *Liu* от 2021 г. са включени 4091 пациенти от 22 ретроспективни кохортни серии.<sup>5</sup> При болни с AP не се наблюдава повишение на усложнения (OR 1.32; 95%CI 0.83-2.11,  $p = 0.24$ ), при ниска хетерогенност ( $Chi^2 = 7.12$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.13$ ,  $I^2 = 44\%$ ). За смъртност обаче се отчита значима разлика при пациенти с AP+ (OR 4.20; 95%CI 1.88-9.39,  $p = 0.0005$ ), при ниска хетерогенност ( $Chi^2 = 4.46$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.35$ ,  $I^2 = 10\%$ ). Групата с AP показват сигнификантно по-лоши дългосрочни резултати за едногодишна (OR 0.64; 95%CI 0.11-3.69,  $p = 0.62$ ), 3-годишна (OR 0.55; 95%CI 0.41-0.74,  $p < 0.0001$ ) и 5-годишна ОП (OR 0.43; 95%CI 0.32-0.57,  $p < 0.00001$ ), с ниска хетерогенност на данните ( $p = 0.10$ ,  $I^2 = 41\%$ ,  $Tau^2 = 0.0421$ ).

В пореден метаанализ на *Song* от 2022 г. са включени 17 ретроспективни

серии с 3150 пациенти – 685 с VP+, 345 с AP+ и 2120 в контролна група.<sup>6</sup> Наблюдава се сигнификантна разлика между група с AP+ и контролна група (HR 1.68; 95%CI 1.26-2.24,  $p < 0.001$ ), при липса на хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.525$ ). Наличие на AP се явява и неблагоприятен прогностичен фактор за 3- и 5-годишна преживяемост (RR 1.57, 95%CI 1.29-1.91,  $p < 0.001$  и RR 2.55, 95%CI 2.01-3.23,  $p < 0.001$ ), при ниска хетерогенност ( $I^2 = 1\%$  и  $I^2 = 0\%$ ).

### **РИСО 3.**

В метаанализ от 2012 г. са включени 24 кохортни проучвания с общо 2457 пациенти, от които 669 с VP+.<sup>2</sup> Липсва сигнификантна разлика между пациенти със и без CP относно честота на ЧН, при ниска хетерогенност ( $Tau^2 = 0.02$ ,  $Chi^2 = 4.26$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.37$ ;  $I^2 = 6\%$ ,  $Z = 0.54$ ,  $p = 0.59$ ).

В друг метаанализ от 2014 г. са разгледани 13 ретроспективни серии с общо 1921 пациенти.<sup>3</sup> Наличие на ЧН е отчетено в 5 проучвания със 706 случая и се докладва, че между пациенти с VP+ и с VP– не се наблюдава статистически значима разлика (OR 0.83; 95%CI 0.48-1.43,  $p = 0.50$ ), при незначителна хетерогенност ( $Chi^2 = 4.88$ ,  $df = 4$ ,  $P = .30$ ;  $I^2 = 18\%$ ,  $Z = 0.67$ ,  $p = 0.50$ ).

В трети метаанализ от 2022 г. са включени 10 ретроспективни серии с 2530 пациенти (408 с AP+ и контролна група от 2122).<sup>7</sup> Установява се висока честота на ЧН при AP, но без сигнификантност – 26% срещу 16% (OR 2.50; 95%CI 0.95- 6.54,  $p = 0.06$ ); отчита се значима хетерогенност ( $Tau^2 = 0.73$ ,  $Chi^2 = 13.28$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 70\%$ ,  $Z = 1.86$ ,  $p = 0.06$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**РІСО 1**

При селектирани пациенти с локално авансирал перихилусен холангиокарцином с ангажиране на портална вена клиницистите трябва да обсъждат извършване на венозна резекция поради сравними краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати [умерено качество на доказателства].

**РІСО 2**

При пациенти с перихилусен холангиокарцином, локално авансирал към обща хепатална артерия, клиницистите не трябва рутинно да извършват артериална резекция поради по-лоши краткосрочни и дългосрочни хирургични и онкологични резултати [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 3**

При селектирани пациенти с локално авансирал перихилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на съдова резекция със сравнима честота на чернодробна недостатъчност [умерено качество на доказателства].



- *При авансирал перихилусен холангиокарцином, инвазиращ към десен хепатален дял и с показания за разширена чернодробна и венозна резекция, хирургията трябва да се осъществява в специализирани центрове, при строго селектирани пациенти и стремеж към анблок резекция.*
- *Авансирал перихилусен холангиокарцином, инвазиращ към ляв хепатален дял, е показан за лява разширена хепатектомия и често може да ангажира портална вена, което при строги показания налага нейната резекция и реконструкция.*
- *Инфилтрация на контралатерална хепатална артерия е противопоказание за извършване на радикална резекция.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Yu W, Gu Z, Shi S, et al. Effect evaluation of vascular resection for patients with hilar cholangiocarcinoma: Original data and meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69 (3): 509-516. doi:10.1007/S12013-014-9825-7/METRICS
2. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 2013; 15 (7): 492-503. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00616.x
3. Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (5): 489-495. doi:10.1016/j.EJSO.2014.02.231
4. Wu XS, Dong P, Gu J, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1107-1115. doi:10.1007/s11605-013-2202-9
5. Liu Y, Li G, Lu Z, et al. Effect of vascular resection for perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta- analysis. *PeerJ* 2021; 9: e12184. doi: 10.7717/peerj.12184
6. Song Y, Zhang Y, Zhen Z, Huang Z. Effects of portal vein resection and hepatic artery resection on long-term survival in Klatskin tumor: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20 (1). doi:10.1186/S12957-022-02692-1
7. Rebelo A, Friedrichs J, Grilli M, et al. Systematic review and meta-analysis of surgery for hilar cholangiocarcinoma with arterial resection. *HPB* 2022; 24 (10): 1600-1614. doi:10.1016/j.hpb.2022.04.002

#### 4. 6. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ ПРИ ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

##### 4. 6. 1. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ИНДИКАЦИИ ЗА РАДИКАЛНА РЕЗЕКЦИЯ

Кирил ДРАГАНОВ, Анастасия ПЕТРЕСКА

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

**PICO 1.** При резектабилен органно локализиран дистален холангиокарцином (дХК) сегментна резекция (СР) на жлъчни канали, сравнена с дуодено-панкреатична резекция (ДПР), осигурява ли съпоставими дългосрочни онкологични резултати?

**PICO 2.** При резектабилен дХК конвенционална (отворена), сравнена с лапароскопска и роботизираната ДПР, осигуряват ли сравними краткосрочни и дългосрочни резултати?

**PICO 3.** При резектабилен дХК класическа ДПР по *Whipple*, сравнена с пилоросъхраняваща ДПР по *Traverso-Longmire*, демонстрират ли сравними ранни и късни постоперативни резултати?

**PICO 4.** При ДПР за дХК стентиране на панкреатико-йеюналната анастомоза (ПЙА) корелира ли с по-нисък риск от ранни постоперативни специфични усложнения?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### PICO 1.

В ръководството на ESMO от 2023 г. се препоръчва извършване на дуодено-панкреатична резекция (ДПР или процедура по *Whipple*) с разширение към хилуса резекция на билиарни канали.<sup>1</sup>

Липсват систематичен анализ и/или метаанализ. Ретроспективно проуч-

ване от 2018 г. при 20 пациенти със СР и 76 пациенти с ДПР за дХК установява, че общият брой екстирпирани лимфни възли ( $p = 0.017$ ) и броят на въвлечените от метастази ( $p = 0.021$ ) са сигнификантно по-голям в групата на ДПР.<sup>2</sup> Прилагане на ДПР води и до по-добра обща преживяемост (ОП) ( $p = 0.035$ ), включително и при N1-, N2-стадий ( $p < 0.001$ ). В друго ретроспективно проучване

върху серия от 580 болни с дХК, локализиран в среден участък на холедоха, се изследва зависимост на късни резултати от тип на операция (СР или ДПР), R-статус, ранна постоперативна морбидност и адювантна терапия.<sup>3</sup> Ранната постоперативна морбидност е сигнификантно по-висок след ДПР в сравнение със СР (29.8% срещу 11.5%,  $p < 0.001$ ), докато 5-годишната преживяемост не показва зависимост от типа на операция, R-статус, възникнали усложнения и адювантно лечение. Групата на усложнени пациенти след ДПР с R0 и без адювантна химиотерапия имат по-добра далечна преживяемост в сравнение с пациенти, претърпяли СР, при R1 и адювантна химиотерапия.

#### **PICO 2.**

Ретроспективно проучване върху 124 пациенти с дХК установява по-добри резултати след лапароскопска спрямо конвенционална ДПР по отношение на отдалечена преживяемост – 56.4 (46.2-66.5) срещу 48.9 (36.4-61.4) месеца ( $p = 0.01$ ) и интраоперативна кръвозагуба – 292.67 срещу 519.17 mL ( $p = 0.002$ ).<sup>4</sup>

Метаанализ от 2020 г. прави преглед на 41 публикации и анализира ранни резултати в кохорта от 56 440 пациенти с ДПР по повод на карциноми в панкреато-дуоденалната област.<sup>5</sup> Извършени са 48 382 (85.7%) отворени, 5570 (9.8%) лапароскопски и 2488 (4.5%) роботизирани процедури. Между трите методики липсват статистически достоверни разлики по отношение на оперативни онкологични характеристики (R0-резекции, брой екстирпирани лимфни възли), ранна постоперативна смъртност, клинично значими

постоперативни панкреатични фистули (ПОПФ) (степен В/С) и тежки усложнения (*Clavien-Dindo*  $\geq 3$ ). Лапароскопската и роботизираната ДПР се характеризират със сигнификантно скъсен болничен престой, по-малка интраоперативна кръвозагуба, по-ниска честота на инфекциозни, белодробни и общи усложнения и брой на рехоспитализации. Метаанализът включва изключително хетерогенна група и не дискутира дългосрочни резултати.

Друг метаанализ включва 16 проучвания с общо 1949 пациенти с карциноми, различни от панкреатичния: 928 ампуларни, 526 дХК и 461 дуоденални.<sup>6</sup> При 902 от тях (46.3%) е извършена минимално инвазивна и при 1047 (53.7%) конвенционална ДПР. Ранните (до 90-и ден) постоперативни смъртност, морбидност, ПОПФ, забавено стомашно изпразване, интраоперативна кръвозагуба и болничени престой не демонстрират статистически значими разлики. В миниинвазивната група средното оперативно време е с 67 min по-дълго ( $p = 0.009$ ) и са сигнификантно по-лоши преживяемост без болест (ПББ) (при ампуларен карцином и дХК) – съотв. HR 2.27 ( $p = 0.019$ ) и HR 1.84 ( $p = 0.025$ ) и обща преживяемост (ОП) (при дХК и дуоденален карцином) – HR 1.71 ( $p = 0.045$ ) и HR 4.59 ( $p < 0.001$ ). Авторите заключват, че по-лошите дългосрочни резултатит при мининвазивна ДПР налагат проспективни международни проучвания върху отделните локализации – ампуларен, дуоденален карцином и дХК. Международен експертен консенсус по въпросите на лапароскопската ДПР (Wuhan, 2020) заключава, че това е



процедура в стадий на развитие, т.е. на наблюдение, констатиране и анализиране на резултатите.<sup>7</sup>

### РІСО 3.

Метаанализ на *Yang et al.* включва 8 рандомизирани контролирани проучвания с 622 пациенти с периампуларни и панкреасни карциноми с ДПР по *Whipple* и по *Traverso-Longmire*. Не се установяват разлики по отношение на смъртност (ORR 0.68; 95%CI 0.32-1.48), цялостна морбидност ( $Z = 0.70$ ;  $p = 0.49$ ), честота на инсуфициенция на панкреатична ( $Z = 0.31$ ;  $p = 0.76$ ), билиарна ( $Z = 1.0$ ;  $p = 0.32$ ) и дигестивна ( $Z = 1.26$ ;  $p = 0.21$ ) анастомози, възникване на раневи усложнения ( $Z = 0.33$ ;  $p = 0.74$ ) и асцит ( $Z = 0.34$ ,  $p = 0.73$ ), постоперативни хеморагии ( $Z = 0.81$ ,  $p = 0.42$ ) и далечна преживяемост (HR 0.23;  $p = 0.11$ ). Статистически сигнификантни предимства на ДПР по *Traverso-Longmire* включват времетраене – средно с 53.25 min ( $p = 0.01$ ), интраоперативна кръвозагуба – средно с 365.21 ml ( $p = 0.006$ ) и по-рядка необходимост от хемотрансфузии – средно с 0.29 единици ( $p = 0.003$ ), а основен недостатък е забавено стомашно изпражнение. Относително лимитираните данни обосновават необходимостта от по-задълбочени рандомизирани контролирани проучвания.

### РІСО 4.

Метаанализ на 11 проучвания, включващи 4698 пациенти с ДХК и 100629 пациенти с панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) след ДПР, установява по-висока честота на ранна постоперативна специфична морбидност –

57.4% срещу 47.3% (OR 1.80; 95%CI 1.10-2.93,  $p = 0.02$ ) и в частност на ПОПФ – 41.8% срещу 15.7% (OR 3.52; 95%CI 2.46- 5.06,  $p < 0.00001$ ) при ДХК.<sup>9</sup>

Стентирание на ПИА след ДПР с вътрешен или външен дренаж е един от приемите за редукция на честотата на ПОПФ и хронологично три метаанализа от 2012 г.<sup>10</sup>, 2013 г.<sup>11</sup> и 2022 г.<sup>12</sup> доказват това. *Zhou et al.* анализират 7 публикации с общо 724 случая и намират вътрешното стентирание като безполезно по отношение на честота на ПОПФ ( $p = 0.31$ ), ранна постоперативна смъртност ( $p = 0.64$ ) и забавено стомашно изпражнение ( $p = 0.17$ ); дори квалифицират метода като сигнификантен рисков фактор за ПОПФ при „мек“ панкреасен паренхим ( $p = 0.05$ ) и за цялостна постоперативна морбидност ( $p = 0.04$ ).<sup>10</sup> *Wang et al.* включват в метаанализ други 7 проучвания върху 793 пациенти и установяват, че стентирание на ПИА намалява риска от ПОПФ (OR 0.65; 95%CI 0.45-0.95,  $p = 0.02$ ), от тежки степени на ПОПФ (степен В/С) (OR 0.45; 95%CI 0.27-0.76,  $p = 0.003$ ) и болничен престой (MD = -4.28; 95%CI -6.81 – -1.75,  $p = 0.0009$ ).<sup>11</sup> Допълнително външно дрениране сигнификантно снижава риска от възникване на ПОПФ (OR 0.46; 95%CI 0.29-0.73,  $p = 0.0009$ ), от ПОПФ степен В и С (OR 0.49; 95%CI 0.30-0.79,  $p = 0.003$ ) и цялостна постоперативна морбидност (OR 0.63; 95%CI 0.42- 0.96,  $p = 0.03$ ).<sup>11</sup> Липса на ефект от стент за ПОПФ (RR 0.85; 95%CI 0.57-1.26,  $p = 0.41$ ), вътреболнична смъртност, реоперации, забавено стомашно изпражнение и равневи инфекциозни усложнения доказват *Guo et al.*, но външно стентирание намалява сигнификантно риска от ПОПФ (RR 0.61; 95%CI 0.43-0.86,  $p = 0.005$ ).<sup>12</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 1</b> При пациенти с резектабилен дистален холангиокарцином клиницистите трябва да извършват дуодено-панкреатична резекция с цел по-голяма степен на R0-резекция и адекватна лимфна дисекция [ниско качество на доказателства].
	<b>РІСО 3</b> При дистален холангиокарцином клиницистите трябва да предпочитат извършване на дуоденопанкреатична резекция по <i>Traverso-Longmire</i> при условие, че процедурата е онкологично издържана и липсват контраиндикации за избора ѝ [високо качество на доказателства].
	<b>РІСО 4</b> При пациенти с дуоденопанкреатична резекция за дистален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат използване на външен дренаж на панкреатико-йеюнална анастомоза с цел намаляване на честота на постоперативни панкреасни фистули [умерено качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РІСО 2</b> При резектабилен дистален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат вида на оперативната интервенция (конвенционална или миниинвазивни) според собствен и институционален опит [умерено качество на доказателства].



- **Стойности на СА 19-9 > 300 U/L ± данни от компютър-томография (магнитнорезонансна томография) за артериална съдова инвазия и/или хематогенна дисеминация определят конкретния случай на дистален холангиокарцином като нерезектабилен, поради което клиницистът трябва да обсъжда неoadjuвантно лечение.**



- *Стойности на серумен общ билирубин > 250  $\mu\text{mol/L}$  при потенциално резектабилен дистален холангиокарцином налагат предоперативно преодоляване на иктера (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография и стентирание), което подобрява ранните постоперативни резултати; пациентът трябва да бъде насочен към център по интервенционална гастроентерология с голям обем на дейност.*
- *При всеки потенциално резектабилен дистален холангиокарцином клиницистът трябва да се стреми към R0-резекция, доказана с експресно хистологично изследване (frozen section).*
- *Сегментна резекция на екстрахепатални жлъчни пътища при дистален холангиокарцином е неадекватна хирургична процедура поради риск от позитивни резекционни линии (в по-малка степен) и ограничаване на възможностите за адекватна лимфна дисекция (основен аргумент).*
- *Сегментна резекция на екстрахепатални жлъчни пътища при дистален холангиокарцином влиза в съображение при пациенти с лош пърформънс статус или при отказ от страна на пациента за голяма по обем хирургия, след като подробно е запознат с по-високия периоперативен риск.*
- *Позитивни резекционни линии при експресно изследване (frozen section) налага разширяване на обема на сегментната резекция на екстрахепаталните жлъчни пътища до дуоденопанкреатична резекция за постигане на R0-резекция, което гарантира по-добри дългосрочни резултати.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. PMID: 36372281.
2. Kim N, Lee H, Min SK, Lee HK. Bile duct segmental resection versus pancreatoduodenectomy for middle and distal common bile duct cancer. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94 (5): 240-246. doi: 10.4174/astr.2018.94.5.240.

3. Lim SY, Alramadhan HJ, Jeong H, et al. Survival comparison of different operation types for middle bile duct cancer: Bile duct resection versus pancreaticoduodenectomy considering complications and adjuvant treatment effects. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (2): 297. doi: 10.3390/cancers16020297.
4. Zhu Y, Zu G, Wu D, et al. Comparison of laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy for the treatment of distal cholangiocarcinoma: A propensity score matching analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 1057337. doi: 10.3389/fonc.2022.1057337.
5. Aiolfi A, Lombardo F, Bonitta G, et al. Systematic review and updated network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic pancreaticoduodenectomy. *Updates Surg* 2021; 73 (3): 909-922. doi: 10.1007/s13304-020-00916-1.
6. Uijterwijk BA, Kasai M, Lemmers DHL, et al. International Study Group on non-pancreatic periampullary CAncer (ISGACA). The clinical implication of minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for non-pancreatic periampullary cancer: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408 (1): 311. doi: 10.1007/s00423-023-03047-4.
7. Qin R, Kendrick ML, Wolfgang CL, et al. International expert consensus on laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020; 9 (4): 464-483. doi: 10.21037/hbsn-20-446.
8. Yang C, Wu HS, Chen XL, et al. Pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy for periampullary and pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e90316. doi: 10.1371/journal.pone.0090316. eCollection 2014.
9. Lv TR, Wang JM, Ma WJ, et al. The consistencies and inconsistencies between distal cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 1042493. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.131> PMID: 34955314.
10. Zhou Y, Zhou Q, Li Z, Chen R. Internal pancreatic duct stent does not decrease pancreatic fistula rate after pancreatic resection: A meta-analysis. *Am J Surg* 2013; 205 (6): 718-725. <https://doi.org/10.1002/adfm.202003619>.
11. Wang Q, He XR, Tian JH, Yang KH. Pancreatic duct stents at pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Dig Surg* 2013; 30 (4-6): 415-424. doi: 10.1159/000355982.
12. Guo C, Xie B, Guo D. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *Int J Surg* 2022; 103: 106707. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106707. PMID: 35697324.

#### 4. 6. 2. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: ОБЕМ НА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

Кирил ДРАГАНОВ, Анастасия ПЕТРЕСКА

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

**PICO 1.** При резектабилен дистален холангиокарцином (дХК) разширена лимфна дисекция, включваща парааортални лимфни възли, сравнена с регионална лимфна дисекция, притежава ли прогностична стойност за дългосрочни резултати?

**PICO 2.** При резектабилен дХК съотношение метастатични/общ брой екстирпирани лимфни възли (лимфонодуларно съотношение, ЛНС) > 0.2 демонстрира ли прогностична стойност за далечни резултати?

##### ОБОВОЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

###### PICO 1.

Метаанализ на 12 проучвания с 1203 пациенти отчита 5-годишна преживяемост в 23.7 % (n = 122/514) при N+ и 47.2 % (n = 325/689) при N- (RR 0.51; 95%CI 0.38-0.70,  $p < 0.0001$ ).<sup>1</sup> Друг метаанализ на 25 проучвания също потвърждава по-лоши далечни резултати при N(+) (RR 2.35; 95%CI 1.89-2.93,  $p < 0.001$ ).<sup>2</sup> Kang et al. анализират ретроспективно резултати при 780 пациенти с дХК, претърпяли R0 дуоденопанкреасна резекция (ДПР).<sup>3</sup> Пет-годишната обща преживяемост (ОП) показва статистически достоверни

различия при N0, N1 и N2 при условие, че са екстирпирани  $\geq 12$  лимфни възли (N0 срещу N1,  $p = 0.037$ ; N1 срещу N2,  $p = 0.003$ ).

Marinelli et al. в систематичен литературен преглед анализират честота на лимфонодално ангажиране при дХК по басейни (региони), като парааортални метастази (1б. басейн) са най-редки – 15.2% (95%CI 8.0-27.0%) в сравнение с перихоледохални (12б. басейн) – 42.7% (95%CI 33.8-52.1%), хилусни (12х. басейн) – 40.3% (95%CI 32.4-48.8%), ретропортални (12р. басейн) – 30.9% (95%CI 23.0-40.1%), предни и задни панкреатикодуоденални (13а,б.

басейн) – 30.1% (95%CI 12.2-57.1%) и периаартериални (8. басейн – a. hepatica communis) – 19.7% (95%CI 11.8-31.0%).<sup>4</sup>

Друг метаанализ прави преглед на публикации на английски език за 50-годишен период (1965-2014 г.) и от общо 207 източника избира 10 ретроспективни проучвания върху парааортална лимфна дисекция (ПАЛД) при ХК с 695 пациенти.<sup>5</sup> Серията е хетерогенна по отношение на първична локализация (интрахепатален, хилусен и дистален тип, карцином на жлъчен мехур и ампуларен). Наличие на парааортални лимфни метастази (N16+) влошава едно- и 3- годишната преживяемост – съотв. RR 1.57 (95%CI 1.14-2.18,  $p < 0.01$ ) и RR 1.29 (95%CI 1.13-1.47,  $p < 0.01$ ), но не подобрява 5-годишната – RR 1.11 (95%CI 1.00-1.23,  $p = 0.05$ ). Тези данни налагат провеждане на проспективни контролирани проучвания.

Аналогичен е изводът от проучване на *Nappo et al.* в хетерогенна серия от 135 случая с периаампуларен карцином и рутинна ПАЛД, като метастази (N16+) са установени в 11.1%.<sup>6</sup> Общата преживяемост при болни с N(16+) е значимо по- лоша от тази при N0 – съотв. 32 срещу 69 месеца ( $p < 0.05$ ), но без разлика спрямо N1 – съотв. 32 срещу 34 месеца ( $p > 0.05$ ). Авторите заключават, че ПАЛД може да влезе в съображение при селектирани случаи на периаампуларни карциноми въобще, а N16(+) не е контраиндикация за агресивна резекционна хирургия. Друго ретроспективно проучване сравнява средна преживяемост след радикална хирургия, включваща ПАЛД при 65

болни с панкреасни и непанкреасни карциноми (N16+ при 23% от тях) – съотв. 9 (3-12) и 17.5 (13-38) месеца ( $p = 0.02$ ).<sup>7</sup> Изводът на авторите е, че ПАЛД може да се извършва по изключение, но малкият брой непанкреасни карциноми и ретроспективният дизайн обясняват липсата на ясно формулиран извод за или против ПАЛД при ДХК. Проспективно проучване върху 42 пациенти с ДХК и ДПР с ПАЛД установява средно 2 броя (1-7) N16 лимфни възли от общо 15 екстирпирани без доказани метастази (вкл. и имунохистохимично микрметастази) в нито един случай.<sup>8</sup> Отчетена е средна преживяемост от 59 месеца и се препоръчва ПАЛД да не се извършва рутинно при ДХК, тъй като този басейн не е предилекционен за метастазиране на този тумор.

#### **РІСО 2.**

Метаанализ на 6 проучвания върху 1228 пациенти с радикална резекционна хирургия за ДХК доказва прогностична роля на ЛНС.<sup>9</sup> Границите, в които ЛНС варира в шестте проучвания, води до обособяване на три групи:  $0 < \text{ЛНС} < 0.2$ ;  $0.2 < \text{ЛНС} < 0.4$ ;  $\text{ЛНС} > 0.4$ . При липса на сигнификантна хетерогенност са извършени самостоятелни сравнителни анализи на ЛНС-групите с N0-група, които доказват влошаване на 5-годишна преживяемост при всяка една от групите спрямо случаи без лимфогенни метастази: при  $0 < \text{ЛНС} < 0.2$  – HR 1.54 (95%CI 1.08-2.20,  $p = 0.02$ ); при  $0.2 < \text{ЛНС} < 0.4$  – HR 3.26 (95%CI 2.07-5.13,  $p < 0.00001$ ); при  $\text{ЛНС} > 0.4$  – HR 3.59 (95%CI 2.31-5.58,  $p < 0.00001$ ). Допълнително е установено, че стойност на ЛНС = 0.2 (HR 2.12;

95%CI 1.57-2.86,  $p < 0.0001$ ) е точната граница, над която далечната преживяемост сигнификантно се влошава. В този аспект някои автори дефинират ЛНС  $> 0.2$  като една от индикациите за адювантна химиотерапия след потенциално радикална хирургия на дХК.<sup>10</sup>

Едноцентрово ретроспективно проучване върху 162 пациенти с дХК доказва, че ЛНС  $\geq 0.2$  е независим прогностичен фактор за лоша ОП (HR 3.915;  $p = 0.002$ ) и преживяемост без болест (HR 5.840;  $p < 0.001$ ).<sup>11</sup>

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

#### РІСО 1

При хирургия за дистален холангиокарцином клиницистите не трябва да извършват рутинно парааортална лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].

#### РІСО 2

При резектабилен дистален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат използване на лимфонодуларно съотношение  $> 0.2$  като предиктор за по-кратка преживяемост и адювантна химиотерапия [умерено качество на доказателства].



- Лимфна дисекция при хирургия на дистален холангиокарцином трябва да е в обем  $\geq 12$  лимфни възела, което гарантира адекватност и точно изчисляване на лимфонодуларно съотношение.
- Лимфна дисекция в хирургия на дистален холангиокарцином трябва да включва всички възли от 12. басейн (12с, 12b, 12h, 12p, 12a), както и тези от 8., 13. (13a, 13b) и 14. басейни, тъй като те са предилекционни места за лимфогенна дисеминация.



■ **Наличие на парааортални лимфи метастази (N16+) при дистален холангиокарцином, суспектни/доказани от предоперативна образна диагностика, не трябва да се счита за контраиндикация за радикална резекционна хирургия в случай, че тя може да постигне R0.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Wellner UF, Shen Y, Keck T, et al. The survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: A meta-analysis for the 5-year survival. *Surg Today* 2017; 47 (3): 271-279. doi: 10.1007/s00595-016-1362-0
2. Zhou Y, Liu S, Wu L, Wan T. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Asian J Surg* 2017; 40 (2): 129-138. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.07.002. PMID: 26337377
3. Kang JS, Higuchi R, He J, et al. Proposal of the minimal number of retrieved regional lymph nodes for accurate staging of distal bile duct cancer and clinical validation of the three-tier lymph node staging system (AJCC 8th edition). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020; 27 (2): 75-83. doi: 10.1002/jhbp.690
4. Marinelli I, Guido A, Fuccio L, et al. Clinical target volume in biliary carcinoma: A systematic review of pathological studies. *Anticancer Res* 2017; 37 (3): 955-961. doi: 10.21873/anticancer.11404
5. Gu J, Xia L, Xu B, et al. Clinical prognostic significance of regional and extended lymphadenectomy for biliary cancer with para-aortic lymph node metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48 (7): 717-725. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.019
6. Nappo G, Borzomati D, Perrone G, et al. Incidence and prognostic impact of para-aortic lymph nodes metastases during pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary cancer. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (11): 1001-1008. doi: 10.1111/hpb.12497
7. Hafeez Bhatti AB, Dar FS, Sahaab E, et al. Survival advantage with para aortic lymphadenectomy in peri-ampullary cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 31: 58-62. doi: 10.1016/j.ijso.2016.05.069
8. Seux H, Garnier J, Ewald J, et al. Para-aortic lymph node status in patients with resected distal cholangiocarcinoma. *J Pancreas (Online)* 2020; 21 (4): 92-94. <http://pancreas.imedpub.com>
9. Chin KM, Di Martino M, Syn N, et al. Re-appraising the role of lymph node status in predicting survival in resected distal cholangiocarcinoma – A meta-analysis and systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47 (6): 1267-1277. doi: 10.1016/j.ejso.2021.01.004
10. Baghmar S, Agrawal N, Kumar G, et al. Prognostic factors and the role of adjuvant treatment in periampullary carcinoma: A single-centre experience of 95 patients. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50 (3): 361-369. doi: 10.1007/s12029-018-0058-7
11. Oh C, Kim HJ, Song SH, et al. The prognostic value of the lymph node ratio in patients with distal cholangiocarcinoma after curative intended surgery: A single-center retrospective study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2022; 26: 168-177. <https://doi.org/10.14701/ahbps.21-126>



#### 4. 6. 3. РАДИКАЛНА ХИРУРГИЯ: СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ

*Кирил ДРАГАНОВ, Анастазия ПЕТРЕСКА*

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

**PICO 1.** При гранично резектабилен дистален холангиокарцином (дХК) с инфилтрация на портална вена хирургия, включваща съдова резекция, демонстрира ли полза за ранни и дългосрочни резултати?

**PICO 2.** При гранично резектабилен дХК с артериална инфилтрация хирургия, включваща съдова резекция, демонстрира ли полза за ранни и дългосрочни резултати?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

###### PICO 1.

Метаанализ на 11 проучвания с 4 698 случая на дХК и 100 629 случая на панкреасен дуктален аденокарцином (ПДАК) установява по-ниска честота на съдова карциномна инфилтрация при дХК – 36.7% срещу 44.3% (OR 0.69; 95%CI 0.49- 0.97,  $p = 0.03$ ).<sup>1</sup> Това, от една страна, може да се обясни с по-малък среден размер на холангиокарциномите (WMD = -0.55; 95%CI -0.72 – -0.38,  $p < 0.00001$ ) и не толкова агресивната им биология, а от друга страна, е предпоставка за постигане на сигнификантно по-висок процент на R0-резекции – 81.8% срещу 81.3% (OR 1.93; 95%CI 1.25-2.97,  $p = 0.003$ ), респективно по-добри далечни резултати за обща преживяемост (ОП) (HR

0.81; 95%CI 0.70-0.95,  $p = 0.009$ ) и преживяемост без болест (ПББ) (HR 1.69; 95%CI 1.15-2.20,  $p = 0.005$ ).

Един актуален литературен преглед установява наличие на 6 пълнотекстови публикации, докладващи васкуларни резекции при дХК, като честотата им в отделните серии варира в широк диапазон – 6.8-20%.<sup>2</sup>

Метаанализ на 39 проучвания с 3258 случая на дХК доказва неблагоприятна прогностична стойност на венозно ангажиране за далечна преживяемост (RR 1.99; 95%CI 1.40-2.82).<sup>3</sup> Ретроспективно мултицентрово проучване върху 245 пациенти след дуоденопанкреасна резекция (ДПР) по повод дХК доказва роля на резекция на магистрален съд като прогностичен фактор за

ранен (до 12-и месец) рецидив, установен в 27.3% ( $n = 67$ ), без значение дали е провеждана или не адювантна химиотерапия (съотв. 28.7% срещу 25.0%,  $p = 0.55$ ).<sup>4</sup> Прогностично значение показват и съотношението неутрофили/лимфоцити (NLR), предоперативно завишеният серумен общ билирубин ( $> 17 \mu\text{mol/L}$ ), лимфоваскуларната инвазия и R1-резекцията.

В ретроспективно проучване върху 75 пациенти с дХК е установено, че хистологично доказана венозна инфилтрация и свързаният с това разширен обем на хирургична резекция са рискови фактори за по-лоша далечна преживяемост (HR 1.209; 95%CI 1.017-1.410,  $p = 0.032$ ).<sup>5</sup>

*Kurosaki et al.* сравняват резултати в 3 групи пациенти със и без резекция на портална вена (РПВ): ПДАК ( $n = 77$ ); интрахепатален и перихилусен ХК ( $n = 56$ ); дХК и карцином на жлъчен мехур (КЖМ) ( $n = 118$ ).<sup>6</sup> Въпреки хетерогенността на цялата серия и в частност на последната група, РПВ при дХК и КЖМ води статистически достоверно до по-голяма интраоперативна кръвозагуба, по-висока честота на R1-операции и без подобряване на далечна преживяемост спрямо случаи със съдова инвазия, но без РПВ ( $p = 0.001$ ). Авторите заключават, че извършване на РПВ при дХК и КЖМ не се препо-

ръчва.<sup>6</sup> Липсата на полза от РПВ се потвърждава и от други проучвания.<sup>7,8</sup> Едно от най-мощните ретроспективни проучвания върху РПВ при дХК е на Nagoya Surgical Oncology Group върху 453 пациенти с дХК, претърпяли ДПР, при които в 6.8% ( $n = 31$ ) е извършена и РПВ. Резултатите показват, че РПВ удължава времетраенето на интервенцията (510 min срещу 427 min;  $p = 0.005$ ) и повишава нуждата от хемотрансфузии (48% срещу 30.7%;  $p = 0.042$ ).<sup>9</sup> Не са отчетени разлики за ранни постоперативни смъртност и морбидност между двете групи, но R1/2-резекциите са по-чести при РПВ (32.0% срещу 11.8%;  $p = 0.004$ ), а 5-годишната преживяемост е сигнификантно по-лоша спрямо болни без съдова резекция (15% срещу 42.4%;  $p < 0.001$ ).

#### **PICO 2.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. *Sumiyoshi et al.* сравняват 8 случая на дХК с резекция на хепатална артерия (РХА) срещу 52 случая без резекция (не-РХА).<sup>10</sup> Резултатите показват, че РХА е свързана с по-честа портална инфилтрация ( $p < 0.001$ ), по-висок Т- ( $p = 0.00695$ ) и N-стадий ( $p = 0.0480$ ) и е прогностичен фактор за ранни рецидиви, респективно за по-кратка преживяемост без болест в сравнение с не-РХА (HR 4.47;  $p = 0.0346$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 2</b> При гранично резектабилен дистален холангиокарцином с инфилтрация на хепатална артерия не се препоръчва извършване на артериална резекция поради липса на полза за преживяемост [много ниско качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РІСО 1</b> При гранично резектабилен дистален холангиокарцином с инфилтрация на портална вена клиницистите биха могли да обсъждат венозна съдова резекция с риск за влошаване на периперативните резултати и без подобряване на преживяемостта [умерено качество на доказателства].



- *При дистален холангиокарцином със съдова инвазия решението за терапевтична схема трябва да се вземе от туморен борд при съобразяване с редица фактори – общ пърформанс статус, коморбидност и преценка за персонална поносимост към съдова резекция.*
- *При решение за оперативно лечение на дистален холангиокарцином със съдова инвазия клиницистите трябва да насочват пациента към център с голям обем на дейност в хепатобилиарната и панкреатичната хирургия.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Lv TR, Wang JM, Ma WJ, Hu YF, Dai YS, Jin YW, Li FY. The consistencies and inconsistencies between distal cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.131K> PMID: 34955314.
2. Sumiyoshi T, Uemura K, Takasaki T, et al. Vascular resection in distal cholangiocarcinoma: Review of the literature. *Hiroshima Journal of Medical S* 2023; 72 (3-4): 49-53. [https://doi.org/10.24811/hjms.72.3-4\\_49](https://doi.org/10.24811/hjms.72.3-4_49).
3. Zhou Y, Liu S, Wu L, Wan T. Survival after surgical resection of distal cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Asian J Surg* 2017; 40 (2): 129-138. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.07.002.
4. Sahara K, Tsilimigras DI, Toyoda J, et al. Defining the risk of early recurrence following curative-intent resection for distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28 (8): 4205-4213. doi: 10.1245/s10434-021-09811-4.

5. Beetz O, Klein M, Schrem H, et al. Relevant prognostic factors influencing outcome of patients after surgical resection of distal cholangiocarcinoma. *BMC Surg* 2018; 18 (1): 56. doi: 10.1186/s12893-018-0384-5.
6. Kurosaki I, Hatakeyama K, Minagawa M, Sato D. Portal vein resection in surgery for cancer of biliary tract and pancreas: special reference to the relationship between the surgical outcome and site of primary tumor. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 907-918. doi: 10.1007/s11605-007-0387-5.
7. Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, et al. Carcinoma of the distal and middle bile duct: surgical results, prognostic factors, and long-term follow-up. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 501-507. doi: 10.1007/s00534-007-1308-4.
8. Miura F, Sano K, Amano H, et al. Evaluation of portal vein invasion of distal cholangiocarcinoma as borderline resectability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22 (4): 294-300. doi: 10.1002/jhbp.198.
9. Maeta T, Ebata T, Hayashi E, et al. Nagoya Surgical Oncology Group Pancreatoduodenectomy with portal vein resection for distal cholangiocarcinoma. *British J Surg* 2017; 104 (11): 1549-1557. doi: 10.1002/bjs.10596.
10. Sumiyoshi T, Uemura K, Takasaki T, et al. Hepatic artery resection in distal cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408 (1): 58. doi: 10.1007/s00423-022-02749-5. PMID: 36688973.

#### 4. 7. ПАЛИАТИВНА ХИРУРГИЯ

*Цонка ЛУКАНОВА*

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

**PICO 1.** При малигна обструкция на дистален холедох от периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, палиативна хирургична интервенция, сравнена с ендоскопско стентирание, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?

**PICO 2.** При малигна обструкция на дистален холедох от периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, и неуспех от ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография извършване на палиативна хирургична байпас процедура, сравнена с други интервенции (холедоходуоденостомия и хепатикогастростомия, навигирани с ендоскопски ултразвук, и перкутанен трансхепатален билиарен дренаж), демонстрира ли съпоставима ефективност?

**PICO 3.** При пациенти с малигна обструкция на стомашен изход от авансирал карцином, включително и с билиарен произход, палиативен оперативен стомашен байпас, сравнен с ендоскопско поставяне на стент, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?

**PICO 4.** При пациенти с нерезектабилен периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, извършване на експлоративна лапаротомия с профилактична гастроентероанастомоза, сравнена със самостоятелна експлоративна лапаротомия, демонстрира ли превъзходство за онкологични резултати?

**PICO 5.** При авансирал перихилусен холангиокарцином (пХК) и карцином на жлъчен мехур (КЖМ) извършване на палиативна резекция, сравнена с палиативно нехирургично лечение, демонстрира ли превъзходство за клинична ефективност?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

###### **PICO 1.**

Систематичен преглед с метаанализ от 2015 г. обхваща 5 проспективни рандомизирани проучвания върху 693 пациенти с дистална билиарна

малигна обструкция, включваща и такава от билиарен произход, при които са извършени ендоскопско стентирание или хирургична обходна процедура посредством хепатико-йеюноанастомоза/ холедохо-дуодено-

анастомоза/холецисто-ентероанастомоза ( $\pm$  гастро-ентероанастомоза).<sup>1</sup> Не се установява статистически значима разлика между ендоскопска или хирургична процедура по отношение на процедурна ефективност (RD 0.02; 95%CI -0.04-0.07,  $\text{Chi}^2 = 4.09$ ,  $I^2 = 2\%$ ,  $p = 0.51$ ). Установен е статистически значим по-нисък процент на усложнения при ендоскопско стентирание в сравнение с хирургична процедура (RD -0.24; 95%CI -0.34 – -0.24,  $\text{Chi}^2 = 12.1$ ,  $I^2 = 67\%$ ,  $p = 0.001$ ), по-ниска смъртност в рамките на 30 дни след провеждане на ендоскопска процедура спрямо хирургична (RD 0.07; 95%CI -0.13-0.00,  $\text{Chi}^2 = 1.44$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.05$ ), но е възможен дисбаланс по отношение на базовите пациентски характеристики. По-рядка е появата на рецидивен иктер при извършване на хирургична обходна процедура спрямо ендоскопско стентирание (RD 0.30; 95%CI 0.22-0.38,  $\text{Chi}^2 = 22.53$ ,  $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0.00001$ ). Оперативната хепатико-йеюноанастомоза показва добър профил на ефективност и безопасност, но инвазивността на процедурата и фактът, че при тези пациенти е налице значима коморбидност и лош пърформънс статус, ограничават широкото приложение на метода. Три от анализираниите проспективни рандомизирани проучвания са разгледани в по-ранен систематичен преглед с метаанализ, като заключенията са сходни: без разлика в технически (RR 1.01; 95%CI 0.95-1.07) и терапевтичен (RR 1.00; 95%CI 0.93-1.08) успех между ендоскопско стентирание и хирургична интервенция, по-нисък процент на усложнения в групата

със стент (RR 0.60; 95%CI 0.45-0.81,  $p = 0.0007$ ), тенденция за по-ниска 30-дневна смъртност в групата със стент, но без статистическа значимост (RR 0.58; 95%CI 0.32-1.04,  $p = 0.07$ ).<sup>2</sup> Статистически значима е разликата в релативния риск за повторна билиарна обструкция преди летален изход в периода на изследване (RR 18.59; 95%CI 5.33-64.86,  $p < 0.00001$ ) в полза на хирургичния метод на дренаж при включени две изследвания за анализ. Не се установява разлика в преживяемост и качеството на живот, като средната преживяемост на участващите в проучванията е 84-152 дни, без възможност за извършване на метаанализ.

#### **PICO 2.**

В систематичен преглед с метаанализ от 2022 г., обхващащ 5 рандомизирани контролирани проучвания с 217 пациенти с малигна стеноза на дистален холедох (с водеща патология от панкреасен и холангиокарцином), се сравнява ефективност на палиативна хирургична хепатико-йеюноанастомоза с тази на холедоходуоденостомия и хепатикогастростомия, навигирани с ендоскопски ултразвук, и с перкутанен трансхепатален билиарен дренаж.<sup>3</sup> Авторите не отбелязват предимства на нито един от методите спрямо перкутанен трансхепатален дренаж (RR 1.01; 95%CI 0.88-1.17) спрямо холедоходуоденостомия (RR 1.03; 95%CI 0.86-1.22), спрямо хепатикогастростомия (RR 1.42; 95%CI 0.90-2.24) и спрямо хирургична интервенция, въпреки тенденция към по-висока честота от кървене при перкутанна

техника. Не се установява разлика между двете техники, навигирани с ендоскопски ултразвук (RR 1.01; 95%CI 0.87-1.17), като и палиативната хирургия няма предимства пред останалите интервенции – срещу холедоходуоденостомия (RR 1.40; 95%CI 0.91-2.13) и хепатикогастростомия (RR 1.38; 95%CI 0.88-2.16). При наличие на достъпност и експертиза техниките могат да се разглеждат като съпоставимо ефективни и комплементарни в избора на най-добър индивидуален подход за палиативен билиарен дренаж.

### **РІСО 3.**

В систематичен преглед с метаанализ от 2019 г., сравняващ палиативен хирургичен байпас с палиативно ендоскопско стентирание на пациенти с малигнена обструкция на стомашния изход, са включени 27 проучвания (23 ретроспективни кохортни, 3 проспективни рандомизирани и едно проспективно кохортно), в 17 от които пациентите са преобладаващо с панкреато-билиарен карцином.<sup>4</sup> Не е провеждан отделен метаанализ за различни локализации поради невъзможност за екстракция на данни. Обхванати са 2354 пациенти: 1306 (55.5%) с поставен саморазширяващ се метален стент и 1048 (44.5%) с оперативно извършена гастроентероанастомоза. Последната е осъществена с конвенционален отворен подход в 15 от 27 проучвания, в 9 – с конвенционален подход и лапароскопски, в 2 – само лапароскопски, а в едно не е уточнен видът на достъп. Резултатите показват, че гастроентероанастомозата е свързана с по-добра преживя-

емост спрямо саморазширяващ се метален стент – средна разлика от 43 дни (95%CI 12.00-73.70,  $p = 0.006$ ,  $\text{Chi}^2 = 102.24$ ,  $I^2 = 92\%$ ). Постоперативната смъртност (OR 0.55; 95%CI 0.27-1.16,  $p = 0.12$ ,  $\text{Chi}^2 = 14.51$ ,  $I^2 = 31\%$ ) и сериозните усложнения (OR 0.73; 95%CI 0.5-1.06,  $p = 0.10$ ,  $\text{Chi}^2 = 26.59$ ,  $I^2 = 25\%$ ) са съпоставими в двете групи. Честотата обаче на реинтервенции е почти три пъти по-висока в ендоскопската група (OR 2.95; 95%CI 1.70-5.14,  $p < 0.001$ ,  $\text{Chi}^2 = 33.73$ ,  $I^2 = 58\%$ ), въпреки че в същата група времето за възстановяване на перорален прием и продължителността на болничен престой са по-кратки – средна разлика съответно от 5 дни (95%CI -6.75 – -3.05,  $p < 0.001$ ,  $\text{Chi}^2 = 507.27$ ,  $I^2 = 98\%$ ) и 10 дни (95%CI -11.6 – -7.9,  $p < 0.001$ ,  $\text{Chi}^2 = 143.28$ ,  $I^2 = 87\%$ ). Лапароскопският подход също води до по-ранно възстановяване на перорален прием и по-кратък болничен престой спрямо конвенционалния, но са необходими допълнителни изследвания, за да се разглежда в съпоставка с ендоскопския метод и в метаанализ. Заключение то на авторите е, че палиативна хирургия при пациенти с малигнена обструкция на стомашния изход е с по-добри резултати спрямо ендоскопско стентирание по отношение на преживяемост и необходимост от реинтервенции, при съпоставими периоперативни морбидност и смъртност. По-ефикасният хирургичен подход помага пациентът да получи по-нататъшно лечение, което в палиативен аспект се състои предимно от приложение на системна терапия.

**PICO 4.**

В систематичен и метаанализ от 2013 г. се разглеждат 2 проспективни рандомизирани проучвания върху 152 пациенти с нерезектабилен периампуларен карцином (включително и такъв с билиарен произход), рандомизирани в две групи – със ( $n = 80$ ) и без гастроентероанастомоза ( $n = 72$ ).<sup>4</sup> И в двете проучвания пациентите са подложени на лапаротомия за първоначално считан за резектабилен карцином, като интраоперативно е установена нерезектабилност. При по-голяма част от пациентите е извършен и билиарен дренаж. Резултатите не установяват разлика между двете групи за обща преживяемост (ОП) (HR 1.02; 95%CI 0.84-1.25,  $\text{Chi}^2 = 0.18$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.82$ ), периоперативни усложнения като холангит (HR 1.95; 95%CI 0.38-10.12,  $p = 0.42$ ), билирагия (HR 1.23; 95%CI 0.29-5.27,  $\text{Chi}^2 = 0.13$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.78\%$ ), инфекция на оперативна рана (HR 3.19; 95%CI 0.55-18.59,  $\text{Chi}^2 = 0.14$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.2$ ) и болничен престой – средна разлика от 0.97 дни (95%CI -0.18 – -2.12,  $\text{Chi}^2 = 1.41$ ,  $I^2 = 28.93\%$ ,  $p = 0.1$ ). Пациенти, развили обструкция на стомашен изход, са достоверно по-малко в групата с профилактична гастроентероанастомоза (2.5%) в сравнение с тези, при които такава не е извършена (27.8%) (RR 0.10; 95%CI 0.03-0.37,  $\text{Chi}^2 = 0.29$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0$ ). Оперативното време е достоверно по-продължително при първата група със средна разлика от 45.00 минути (95%CI 21.39-68.61,  $p = 0.0$ ). По време на провеждане на тези проучвания саморазширяващите се метални стентове все още не са широко достъпни, но и

днес, при наличие на възможност за поставянето им, хирургичният байпас е предпочитан избор с оглед по-ниска честота на рецидивираща обструкция и необходимост от реинтервенция.

**PICO 5.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ, както и проспективни рандомизирани проучвания. В ретроспективно кохортно проучване от 2023 г., обхващащо 120 палиативно лекувани пациенти с пХК, се сравняват 17 случая с палиативна R1-резекция на екстрахепатални жлъчни пътища (поради наличие на метастази, липса на достатъчен обем или качество на резидуален чернодробен паренхим) с 44 случая с нехирургично палиативно лечение (главно ендоскопско стентирание и последваща при възможност системна терапия) и с 59 случая със самостоятелна експлоративна лапаротомия.<sup>6</sup> Установена е средна преживяемост от 570 дни (палиативна резекция), 392 дни (експлоративна лапаротомия) и 247 дни (палиативно нехирургично лечение). Статистически сигнификантна разлика е установена за ОП в полза на групата с резекция срещу палиативно нехирургично лечение ( $p = 0.015$ ). Заключението на авторите е, че хирургичната резекция се явява ефективен метод за палиация. В публикувани препоръки за палиативна хирургия при ХК през 2003 г. в частта за хХК се разглеждат 5 кохортни проучвания, сравняващи преживяемост между 105 пациенти с палиативна R1-резекция и 220 пациенти, третирани с други палиативни методи (екс-



плоративна лапаротомия, хирургичен байпас, ендоскопско стентирание).<sup>7</sup> Установена е статистически значима по-добра преживяемост при групата с резекция и авторите препоръчват, че въпреки липса на рандомизирани проспективни проучвания, R1-резекцията е добра палиативна опция.

Друго мултицентрично кохортно проучване обхваща 777 пациенти с пХК (n = 328) и КЖМ (n = 449), при които са извършени палиативни или само експлоративни процедури за период от 15 години (2000-2014 г.).<sup>8</sup> Планираната оперативна интервенция е прекратена при 106 (13.7%) пациенти поради наличие на локално авансирала (20.8%) или метастатична болест (79.3%), а при 94 (12.1%) случая с нерезектабилна болест е извършена палиативна резекция (холецистектомия, резекция на билиарни пътища). Авторите установяват, че процентът на пациенти, подложени на палиативна оперативна процедура, намалява във времето – от 16.3% за периода 2000-2004 г. до 6.6 % за периода 2010-2014 г. ( $p = 0.001$ ) при същевременно увеличаване на дела с радикални оперативни интервенции и ендоскопски билиарен дренаж. Постоперативните усложнения (дълбока инфекция на хирургично място, кървене, билирагия) при палиативни оперативни интервенции в

сравнение с пациенти с преустановена (поради нерезектабилност или метастатично разпространение) оперативна експлорация (лапароскопия/лапаротомия) са сигнификантно по-високи – 19.2% срещу 3.8 % ( $p = 0.001$ ), като средната преживяемост при двете групи е съпоставима – средно 8 месеца (IQR 4.0- 16.1) (8.7 срещу 7.8 месеца,  $p = 0.23$ ).

В литературен обзор от 2017 г., разглеждащ хирургично лечение на пациенти с КЖМ, в частта за хирургично лечение при авансирал стадий са включени 8 кохортни проучвания, обхващащи 5071 пациенти и сравняващи радикална с палиативна хирургия, хирургия с палиативна химиотерапия или друго палиативно лечение.<sup>9</sup> Проучванията са със значими ограничения и сериозен дисбаланс по отношение на базовите характеристики на пациентите, подложени на хирургична интервенция – палиативна и радикална, в сравнение с тези, които са подложени на друга палиативна опция, показващо видима селекция. Заключениеето на авторите е, че липсват доказателства дали палиативната резекция, сравнена с друго палиативно лечение, променя преживяемостта при авансиралите стадии на болестта.

<b>ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ</b>	
<b>СИЛНА</b>	<p><b>РІСО 3</b> При пациенти с малигнена обструкция на стомашен изход от авансирал карцином, включително и с билиарен произход, и с очаквана преживяемост &gt; 3 месеца клиницистите трябва да предпочитат палиативен оперативен стомашен байпас пред ендоскопско поставяне на саморазширяващ се метален стент с оглед по-добра преживяемост и по-ниска честота на реинтервенции, при съпоставими краткосрочни морбидност и смъртност [високо качество на доказателства].</p> <p><b>РІСО 4</b> При пациенти с нерезектабилен периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, клиницистите трябва да обсъждат извършване на профилактична гастроентероанастомоза по време на експлоративна лапаротомия с цел предотвратяване на малигнена обструкция на стомашния изход [високо качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>РІСО 1</b> При малигнена обструкция на дистален холедох от периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, клиницистите биха могли да обсъждат при селектирани пациенти извършване на палиативен хирургичен дренаж поради по-рядка поява на рецидивен иктер [високо качество на доказателства].</p> <p><b>РІСО 2</b> При малигнена обструкция на дистален холедох от периампуларен карцином, включително и с билиарен произход, и неуспех от ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография клиницистите биха могли да обсъждат палиативен хирургичен байпас или перкутанен дренаж със съпоставима ефективност, особено при липса на локална достъпност и експертиза в ендоехо-техники [умерено качество на доказателства].</p>

**СЛАБА**

**PICO 5**

При авансирал хилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат палиативна резекция в хода на експлоративна лапаротомия; интервенцията не се препоръчва при авансирал карцином на жлъчен мехур [много ниско качество на доказателства].



- При пациенти с холангиокарцином и малигнена обструкция (билиарна и/или стомашна) извършване на палиативна деривация остава наличен избор в хода на експлоративна лапаротомия или при неуспех на ендоскопски интервенции.
- Липсата на локална експертиза и логистика предполага насочване на пациента с холангиокарцином и малигнена обструкция (билиарна и/или стомашна) към специализиран център.

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. de Lima SLA, Bustamante FAC, de Moura EGH, et al. Endoscopic palliative treatment vs surgical bypass in malignant low bile duct obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hepato-biliary Pancreat Dis* 2015; 5: 35-45. doi:10.5348/ijhpd-2015-32-CR-7
2. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta- analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007; 33 (2): 213-221. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.10.006
3. Facciorusso A, Mangiavillano B, Paduano D, et al. Methods for drainage of distal malignant biliary obstruction after ERCP failure: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (13): 32-91. doi: 10.3390/cancers14133291
4. Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, et al. Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019; 33 (10): 3153-3164 doi: 10.1007/s00464-019-06955-z
5. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): CD008533. doi: 10.1002/14651858.CD008533
6. Dondorf F, Rohland O, Deeb AA, et al. Value of palliative surgery in perihilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408 (1): 128. doi: 1007/s00423-023-02854-z
7. Witzigmann H, Lang, Lauer H. Guidelines for palliative surgery of cholangiocarcinoma. *HPB* 2008; 10 (3): 154-160. doi: 1080/13651820801992567
8. Buettner S, Wilson A, Margonis GA, et al. Assessing trends in palliative surgery for extrahepatic biliary malignancies: A 15-year multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2016; 20 (8): 1444-1452. doi: 10.1007/s11605-016-3155-6
9. Sternby Eilard M, Lundgren L, Cahlin C, et al. Surgical treatment for gallbladder cancer – A systematic literature review. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52 (5): 505-514. doi: 10.1080/00365521.2017.1284895

#### 4. 8. ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

*Ивелин ТАКОРОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с нерезектабилен перихилусен холангиокарцином (пХЦ) чернодробна трансплантация, сравнена с чернодробна резекция (ЧР) при резектабилен карцином, демонстрира ли съпоставими резултати по отношение на ефективност и безопасност?

**PICO 2.** При пациенти с нерезектабилен пХК неoadювантно лъчехимиолечение (нЛХЛ) с последваща ЧТ, сравнени с ЧТ на първи етап, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

**PICO 3.** При пациенти с много ранен интрахепатален холангиокарцином (иХК) ( $\leq 2$  cm) ЧТ, сравнена с ЧТ при ранен или авансирал иХК ( $> 2$  cm), демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

**PICO 4.** При пациенти с резектабилен иХК извършване на ЧТ, сравнена с ЧР, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

###### **PICO 1.**

Метаанализ, включващ 8 ретроспективни проучвания и общо 579 пациенти, оценява ефективност и безопасност на ЧТ при нерезектабилен ХК.<sup>1</sup> Сравнени са 198 пациенти след ЧТ с 371 пациенти след ЧР. По отношение на R0-резекции авторите установяват наличие на сигнификантна разлика в полза на ЧТ – 91 срещу 69% (OR 4.92; 95%CI 2.57-9.44,  $p < 0.001$ ), без да е налична сигнификантна хетерогенност между включените проучвания ( $I^2$

= 14.7%). Не се установява наличие на сигнификантна разлика по отношение на едногодишна – 77% срещу 72% (OR 1.13; 95%CI 0.72-1.76,  $p = 0.067$ ), 3-годишна – 54 срещу 43% (OR 1.11; 95%CI 0.76-1.62,  $p = 0.587$ ) и 5-годишна – 48 срещу 30% (OR 1.98; 95%CI 0.67-5.84,  $p = 0.218$ ) преживяемост между изследваните групи. В 5 от общо 8 проучвания е описана смъртност, като не се установява наличие на сигнификантна разлика между ЧТ и ЧР – 12% срещу 10% (OR 1.12; 95%CI 0.47-2.63,  $p = 0.826$ ). В заключение авторите из-

казват становище, че няма убедителни данни за превъзходство на ЧТ пред ЧР при нерезектабилен ХК.

### **РІСО 2.**

Метаанализ върху 20 проучвания (с нито едно рандомизирано контролирано проучване) с 428 пациенти сравнява обща преживяемост (ОП) при пациенти с нХХЛ преди извършване на ЧТ и такива, при които е извършена ЧТ на първи етап.<sup>2</sup> В 11 от 20 проучвания е включен неoadювантен протокол и стриктни критерии за селекция на пациенти: размер на тумора  $\leq 3$  cm, нерезектабилност вследствие на билобарно ангажиране, ангажиране на основни съдови структури или подлежащ първичен склерозиращ холангит. Най-чест използван неoadювантен режим е Mayo protocol, който включва лъчелечение от 1.5 Gy два пъти дневно до достигане на обща доза от 45 Gy, интралуменна брахитерапия с иридий две седмици след приключване на перкутанното лъчелечение (20 Gy в радиус от 1 cm за около 20-25 часа чрез ендоскопски поставен билиарен катетър), 5-fluorouracil (5-FU) интравенозно по време на лъчелечение, след което следва перорален прием на capecitabine до извършване на ЧТ. Общата едно-, 3- и 5-годишна преживяемост след ЧТ без неoadювантен протокол е съотв. 71.2% (95% CI 62.2-79.4,  $I^2 = 28.5\%$ ), 48.0% (95% CI 35.0-60.9,  $I^2 = 58.9\%$ ) и 31.6% (95% CI 23.1-40.7,  $I^2 = 0.0\%$ ). При включване на неoadювантна терапия се наблюдава повишаване на ОП до 82.8% на първа година (95% CI 73.0-90.8%,  $I^2 = 33.0\%$ ), 65.5% на 3-та

година (95% CI 48.7-80.5,  $I^2 = 58.7\%$ ) и 65.1% на 5-та година (95% CI 55.1-74.5%,  $I^2 = 31.2\%$ ). Честотата на възникване на рецидив 3 години след трансплантация е 24.1% (95% CI 17.9-30.9,  $I^2 = 11.1\%$ ), а без неoadювантна терапия е 51.7% (95% CI 33.8-69.4,  $I^2 = 0.0\%$ ).

### **РІСО 3.**

По правило иХК представлява контраиндикация за извършване на ЧТ в повечето световни трансплантологични центрове. В голяма част от случаите диагнозата се поставя от инцидентно откриване в експлантиран черен дроб и все повече се описват интересни корелации и добри резултати при тези случаи. В метаанализ от 2020 г. Ziogas *et al.* обобщават и анализират данни от 18 ретроспективни проучвания върху ЧТ при иХК.<sup>3</sup> Статистическата хетерогенност между включените проучвания се изчислява чрез  $\chi^2$  и  $I^2$  анализ, като най-голяма се отчита при  $p < 0.05$  или  $I^2 > 50\%$ . В субгрупов анализ авторите разделят пациентите на две групи – много ранен иХК (единична лезия  $\leq 2$  cm) и авансирал (единична лезия  $> 2$  cm или множество лезии). Метаанализът на данните демонстрира разлика в едно-, 3- и 5- годишната ОП съотв. 97% (95% CI 84-100,  $p < 0.001$ ), 86% (95% CI 67-98,  $p < 0.001$ ) и 71% (95% CI 50-88,  $p < 0.001$ ) за много ранен и 78% (95% CI 67-87,  $p < 0.001$ ), 56% (95% CI 44-67,  $p < 0.001$ ) и 48% (95% CI 32-64,  $p < 0.001$ ) за авансирал иХК, като разликата е статистически значима ( $p < 0.001$ ). По отношение на преживяемост без болест (ПББ) също се установява статистически значима разлика

между двете изследвани групи: едногодишна ПББ при много ранен иХК е 91% (95%CI 71-100,  $p < 0.001$ ) и 64% при авансирани случаи (95%CI 52-75,  $p < 0.001$ ). Тригодишната ПББ е съответно 78% в първата и 45% във втората група (95%CI 34-57,  $p < 0.001$ ). По отношение на 5-годишна ПББ също се наблюдава сигнификантна разлика между двете изследвани групи: 67% при групата на много ранен иХК и 34% при авансирани случаи (95%CI 23- 46,  $p < 0.001$ ).

През 2016 г. *Sapisochin et al.* публикуват мултицентрово ретроспективно интернационално проучване, включващо пациенти със случайно открит ХК при патологично изследване или погрешна диагноза за хепатоцелуларен карцином (ХЦК).<sup>4</sup> Пациентите ( $n = 48$ ) са разделени в две групи – много ранен ХК (наличие на единичен тумор  $< 2$  cm) ( $n = 15/48$ ) и авансирал карцином (единичен тумор  $> 2$  cm или множествени тумори) ( $n = 33/48$ ). Групата с много ранен карцином демонстрира по-добри резултати за възникване на рецидив през първа, 3-та и 5-та година, съответно 7%, 18% и 18%, докато в групата с авансирани случаи честотата е съответно 30%, 47% и 61% ( $p = 0.01$ ). Показателят за ОП също е по-добър в групата с много ранен карцином – 93%, 84% и 65% съответно на първа, 3-та и 5-та година, докато в групата с авансирал

тумор тя е съответно 79%, 50% и 45%. В заключение авторите считат, че групата с много ранен иХК може да бъде селектирана като се има предвид нейната по-добра ОП и ниска честота на възникване на рецидив.

Понастоящем е в ход проспективно мултицентрово проучване (Liver Transplantation for Early Intrahepatic Cholangiocarcinoma; NCT02878473), което в бъдеще ще изясни ролята на ЧТ за много ранен иХК.<sup>5</sup>

#### **РІСО 4.**

Липсва систематичен преглед и/или метаанализ. Френско мултицентрово ретроспективно проучване от 2020 г. сравнява резултати при пациенти след ЧТ за иХК и пациенти след ЧР, както и случаи на едновременно наличен ХК и ХЦК.<sup>6</sup> При 42 пациенти с извършена ЧТ за чернодробна недостатъчност или ХЦК и последващо патологично установен иХК са сравнени с 25 случая с извършена ЧР. Резултатите показват 90%, 76% и 67% съответно за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост при трансплантирани пациенти и 92%, 59% и 40% съответно при резецирани случаи ( $p = 0.165$ ). Показателят за ПББ е съответно 87%, 79% и 75% в първата срещу 69%, 45% и 36% във втората група ( $p = 0.004$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<p><b>RICO 2</b> При пациенти с нерезектабилен холангиокарцином, подлежащи на чернодробна трансплантация, клиницистите трябва да прилагат неoadювантно лъчехимиолечение с цел подобряване на преживяемостта [умерено качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>RICO 1</b> При нерезектабилен перихилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на чернодробна трансплантация с цел постигане на R0-резекционни линии и обща преживяемост и смъртност, съпоставими с тези при пациенти с резектабилна болест [умерено качество на доказателства].</p>
	<p><b>RICO 3</b> При пациенти с много ранен интрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на чернодробна трансплантация с цел подобряване на обща преживяемост и преживяемост без болест само в хода на клинични проучвания [умерено качество на доказателства].</p>
	<p><b>RICO 4</b> При пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат чернодробна трансплантация като метод, допълнителен след чернодробна резекция, само при строго селектирани пациенти в клинични проучвания [много ниско качество на доказателства].</p>



- *Чернодробна трансплантация е единствен метод на избор при пациенти с неметастатичен нерезектабилен холангиокарцином, включително и с подлежаща чернодробна болест (първичен склерозиращ холангит или чернодробна цироза).*



- **Чернодробна трансплантация при пациенти с нерезектабилен холангиокарцином осигурява резултати, съпоставими на чернодробна резекция (при резектабилна болест).**
- **Като част от неоадювантен протокол преди всяка трансплантация е задължително извършване на стадираща операция 2-6 седмици след приключване на облъчването: абдоминална експлорация с биопсия на суспектни лимфни възли плюс рутинна биопсия на регионален лимфен възел.**
- **Пациенти без прогресия в хода на неоадювантно лъчехимиолечение и с благоприятна туморна биология могат да бъдат кандидати за чернодробна трансплантация.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Yu X, Tang J, Gong X, et al. Effectiveness and safety of liver transplantation for surgically unresectable hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (6): 9965-9973
2. Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ, et al. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2021; 273 (2): 240-250. doi: 10.1097/SLA.0000000000003801
3. Ziogas IA, Giannis D, Economopoulos KP, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis and meta-regression of survival rates. *Transplantation* 2021; 105 (10): 2263-2271. doi: 10.1097/TP.0000000000003539
4. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1178-1188. doi: 10.1002/hep.28744
5. Liver transplantation for early intrahepatic cholangiocarcinoma (LT for iCCA). Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878473>
6. De Martin E, Rayar M, Golse N, et al. Analysis of liver resection versus liver transplantation on outcome of small intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in the setting of cirrhosis. *Liver Transpl* 2020; 26 (6): 785-798. doi: 10.1002/lt.25737



## 5 Системна терапия



5

СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

### 5. 1. НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

*Маргарита ТАУШАНОВА*

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

**PICO 1.** При пациенти с резектабилен холангиокарцином (ХК) неоадювантна системна терапия (НАСТ), сравнена с начална хирургия, демонстрира ли полза за подобряване на онкологични резултати?

**PICO 2.** При пациенти с потенциално резектабилен ХК прилагане на НАСТ с химиотерапевтичен дублет, сравнена с триплет, демонстрира ли полза за подобряване на онкологичните резултати?

**PICO 3.** При пациенти с потенциално резектабилен ХК и висок риск от рецидив добавяне на *nab-paclitaxel* към стандартен неоадювантен дублет *gemcitabine/cisplatin* повишава ли процент на конверсия към резектабилност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### **PICO 1.**

Систематичен преглед и метаанализ на 12 рандомизирани проучвания при 6582 пациенти показва, че приложение на НАСТ при ХК не подобрява обща преживяемост (ОП), сравнено с пациенти, подложени само на хирур-

гично лечение.<sup>1</sup> Средната ОП е 27 месеца срещу 28 месеца (HR 0.86; 95%CI 0.68-1.09,  $p = 0.22$ ). Само пациенти в напреднал стадий (III, IVA) са извели полза от НАСТ (HR 0.65; 95%CI 0.46-0.92,  $p = 0.02$ ). Отчетена е средна степен на хетерогенност с  $I^2 = 45\%$ .

Друг систематичен преглед и метаанализ на 4 фаза III проучвания при 881 пациенти с неметастазирал локализиран или локално авансирал ХК показва сходна ОП за група с НАСТ от 35.6 месеца срещу 32.2 месеца в група със самостоятелна хирургия.<sup>2</sup> Средната 5-годишна ОП в същата група е 32.2 месеца срещу 31.0 месеца при самостоятелна хирургия (HR 0.78; 95%CI 0.54-1.11,  $p = 0.51$ ). При пациенти в стадий II и III, провеждали НАТ, има тенденция за подобряване на преживяемостта при средна степен на хетерогенност с  $I^2 = 25\%$ .

Трети метаанализ на 5 рандомизирани проучвания с 2412 пациенти доказва липса на разлика за ОП на първа и 3-та година за проведена НАСТ при резектабилен ХК.<sup>3,4</sup> Групата с НАСТ, сравнена с група с хирургично лечение, има по-добра 5-годишна ОП (OR 1.27; 95%CI 1.02-1.58) при средна степен на хетерогенност с  $I^2 = 38\%$ . Обаче честотата на R0-резекция е по-ниска в групата с НАСТ в сравнение с групата със самостоятелна хирургия (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.91). Заключениеето на авторите е, че НАСТ може да удължи 5-годишната ОП без да увеличи риска от постоперативни усложнения.

Пореден систематичен преглед с метаанализ включва 5 проучвания с 2412 пациенти.<sup>5</sup> Липсват значими разлики за едно- и 3-годишна ОП, за едно-, 3- и 5-годишна преживяемост без рецидив (ПБР), за следоперативни усложнения и за 90-дневна следоперативна смъртност между двете групи.

Въпреки това, метаанализът показва, че групата с неoadювантна химиотерапия (НАХТ) има по-добра 5-годишна ОП при пациенти с интрахепатален ХК (иХК), отколкото групата със самостоятелна хирургия (OR 1.27; 95%CI 1.02-1.58), докато честотата на R0-резекция е по-ниска в групата с НАХТ в сравнение със самостоятелна хирургия (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.91). Заключениеето на авторите е, че НАХТ, последвана от операция, може да удължи 5-годишната ОП, без да увеличава риска от постоперативни усложнения при пациенти с иХК. Като се има предвид, че пациентите в групата с НАХТ са имали по-напреднали случаи на иХК, ползите може да са по-значими при пациенти с по-напреднал карцином.

В систематичен преглед са включени 5009 пациенти от 21 проучвания.<sup>6</sup> От тях 1173 са подложени на НАСТ, а 3818 са със самостоятелна хирургична резекция. Общо 359 пациенти са получили режими, базирани на *gemcitabine*, което го прави най-често използван режим за ХК. Данните за поносимост на режимите са ограничени. Установено е, че всички включени данни имат нисък риск от отклонение, когато се оценяват с помощта на скалата на Нюкасъл Отава. Пациентите, подложени на НАТ, демонстрират сходна средна ОП спрямо тези с начална операция – съотв. 38.4 срещу 35.1 месеца. Предоперативният серумен маркер СА 19-9, микроваскуларната инвазия, периневриалната инвазия и положителните лимфни възли са с прогностично значение за ХК.<sup>6,7</sup> Заключениеето на авторите е, че НАСТ и

хирургична резекция корелират с подобрени резултати и по-дълга средна ОП в сравнение с начална хирургия, но хетерогенността между научните статии ограничава възможността за по-нататъшен анализ за значимост на резултатите. Въпреки че първоначалните проучвания са обещаващи, необходими са допълнителни изследвания за определяне на подходящи терапевтични протоколи и за поносимост на неoadювантните режими.

#### PICO 2.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. В рандомизирано клинично изпитване КНВО1401 са анализирани данни за 194 пациенти с нерезектабилен ХК, лекувани с *gemcitabine/cisplatin* (GC) или *gemcitabine/cisplatin* + S1 (GCS).<sup>8</sup> Добавяне на S1 значимо подобрява степента на обективен отговор (COO) с 25.5% (41.5% срещу 15.0%,  $p < 0.001$ ) и води до постигане на конверсия към резектабилност и R0-резекция при трима пациенти в групата на лечение с GCS.<sup>8</sup>

Ретроспективен анализ на 45 пациенти с конвертиран към резектабилност начално нерезектабилен ХК докладва данни за степен на постигнат патологичен отговор.<sup>9</sup> Проведени са средно 6 цикъла (2-13) НАХТ с дублет *gemcitabine/cisplatin* (56%) или триплет *gemcitabine/cisplatin/nab-paclitaxel* (22%) с последваща резекция. Оценява се степен на патологичен отговор – значим, минимален и пълн. Значим патологичен отговор е постигнат при приложение на дублет в 40% и в 30% от тези с триплет. Добавяне на *nab-*

*paclitaxel* не води до увеличаване на средна ОП (OR 0.60; 95%CI 0.14-2.97,  $p = 0.69$ ). Минимален отговор е постигнат при 61%, значим – при 39% и пълн – в 2% при много нисък брой в подгрупите.

Проспективно едноцентрово проучване при 13 пациенти с нерезектабилен ХК изследва степен на постигане на конвертабилност при системно лечение с *gemcitabine*, *oxaliplatin*, *donafenib* и *tislelimumab*.<sup>10</sup> При средна продължителност на лечение 12 седмици (4 цикъла) отговор от лечение е оценен при 8 пациенти. Постигнат е частичен отговор при 25% (95%CI 3.2-65.1) и хирургия е проведена при трима от четиримата пациенти в стадий III, начално оценявани като неоперабилни. Постигната е R0-резекция при 23.1% (2 пациенти) при честота на странични реакции в *степен*  $\geq 3$  при 53.8%. При всички пациенти с конверсия към резектабилност е наблюдавано снижение на серумен маркер СА 19-9.

#### PICO 3.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. В многоцентрово фаза II/III рандомизирано проучване PURITY са анализирани 108 болни с висок риск от рецидив, при които се сравнява добавяне на *nab-paclitaxel* към *gemcitabine/cisplatin* като 3 курса НАТ и хирургическо лечение.<sup>11</sup> Главна цел е да се оцени ефикасност на приложената НАТ по отношение на 12-месечна преживяемост без прогресия (ПБП) при високорискови характеристики за следоперативен рецидив: голям размер на тумор, мултифокално

заболяване, макроваскуларна инвазия или позитивни регионални лимфни възли при предоперативно образно изследване. Получените резултати показват средна ПБП от 11.8 (95%CI 6.0-15.6) месеца и медиана на ОП от 19.2 месеца (95%CI 13.2-NS). Дванадесет пациенти (20%) са преминали от неоперабилна в операбилна болест.<sup>13</sup> Авторите заключават, че НХТ може

да подобри нивата на R0-резекция. От друга страна, позволява ранна ерадикация на далечни микроскопски метастази, намаление на морталитет и заболяемост, свързани с резекцията, при пациенти с бърза прогресия или влошаващо се общо състояние по време на НАТ.<sup>11, 12</sup>

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

**PICO 2**

При пациенти с потенциално резектабилен холангиокарцином и решение за неоадювантна химиотерапия клиницистите трябва да предпочитат дублет *gemcitabine/cisplatin* пред триплет поради по-добри профил на поносимост и преживяемост [ниско качество на доказателства].

#### СЛАБА

**PICO 1**

При пациенти с резектабилен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат добавяне на неоадювантна системна терапия с цел подобряване на процент на постигане на R0-резекция, особено при пациенти с напреднал стадий (III, IVA) [високо качество на доказателства].

**PICO 3**

При пациентите с потенциално резектабилен високорисков холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неоадювантна терапия с триплет *nab-paclitaxel/gemcitabine/cisplatin* с оглед постигане на по-висок процент на конверсия към резектабилност [ниско качество на доказателства].



- При пациенти с нерезектабилен неметастатичен холангиокарцином неoadвантно системно лечение с цел постигане на конверсия към резектабилност не се препоръчва като рутинен подход.
- При пациенти с гранично резектабилен неметастатичен холангиокарцином, провеждащи неoadвантно системно лечение, трябва да се мониторира динамика в стойностите на СА 19-9.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Le VH, O'Connor VV, Li D, et al. Outcomes of neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A review of existing evidence assessing treatment response and R0 resection rate. *J Surg Oncol* 2021; 123 (1): 164-181. doi: 10.1002/jso.26230
2. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer treatment Rec Commun* 2021; 27: 100352. doi: 10.1026/jctarc.2021.1000354
3. Valle JW, Kalley RK, Nervi B. Biliary tract cancer. *Lancet* 2021; 397: 428-444. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00153
4. Jarnagin WR, Duan XF, Tang R. Biliary tract: Is there a role for neoadjuvant therapy and adjuvant therapy in biliary cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 9 (11): 622-623. doi: 10.7497/s 10434-018-07147-0
5. Yang Z, Xia J. Efficacy and safety comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and upfront surgery for treating intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2023; 23: 122
6. Cremon S, Kelly ME, Gallagher TK. The role of neo-adjuvant therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Front Oncol* 2022; 12: 975136. doi: 10.3389/fonc.2022.975136. PMID: 36568243; PMCID: PMC9779982
7. Allen MJ, Knox JJ. A review of current adjuvant and neoadjuvant systemic treatments for cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Hepatoma Res* 2021; 7: 73. doi: 10.20517/2394-5079.2021.98
8. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, Sakai D, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 vs gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- Mitsubishi). *J Hepatobil Pancreat Sci* 2023; 30 (1): 102-110. doi: 10.1004/cam 3.5624
9. Ayabe RI, Paez-Arango N, Estrella JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma – does pathologic response mean better outcomes? *HPB* 2023; 25 (4): 472-480. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.01.011>
10. Wang L, Zhang N, Wang Y, et al. Safety and efficacy of GEMOX plus donafenib and tislelizumab as first-line therapy for advanced epithelial malignant biliary tract cancer. *Cancer Med* 2023; 12 (11): 12263-12271. doi: 10.1002/cam4.5924
11. Maithel SK, Keilson JM, Cao HST, et al. NEO-GAP: A single-arm, phase II feasibility trial of neoadjuvant gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for resectable, high-risk intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2023; 30 (11): 6558-66. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13809-5>
12. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol* 2023; 41 (4, suppl): LBA490-LBA. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.LBA490](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.LBA490)
13. Minica N, Frederico N, Lorenzo F. A phase II/III randomized clinical trial of Cisplatin plus Gemcitabine and Nabpaclitaxel (GAP) as a preoperative chemotherapy versus immediate resection in patients with resectable biliary tract cancer (BTC) and high risk for recurrence: PURITY study. *BMC Cancer* 2024; 24: 436. doi: 10.1186/s 12885-024-12225-6

## 5. 2. АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

Таня ЗЛАТАНОВА

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) след хирургична резекция приложение на адювантна химиотерапия (АХТ) демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При пациенти с ХК след хирургична резекция АХТ с *capecitabine*, сравнена с *gemcitabine* или *gemcitabine/oxaliplatin*, демонстрират ли сравнима полза за ОП?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

#### PICO 1.

Метаанализ, включва 30 клинични проучвания, от които 2 са проспективни серии, едно е рандомизирано контролирано проучване (РКП) и 27 са ретроспективни пациентски серии.<sup>1</sup> Включени са общо 22 499 пациенти с ХК, 3967 от които са получили АХТ. Резултатите демонстрират редуция на риск от смърт с 41% (HR 0.59; 95%CI 0.49-0.71,  $p < 0.001$ ) и удължаване на ОП с 4.3 месеца (95%CI 0.88-7.79,  $p = 0.014$ ) в неселектирана популация от пациенти от азиатска и кавказка раса. Според данни от метарегресионен анализ ползата от приложена АХТ не е повлияна от радикалност на хирургичната операция, нодален статус, разположение на първичния тумор, раса, година

на публикация или големина на извадката. Регистрира се висок процент на хетерогенност ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0.001$ ). Фанъл-тест показва наличие на отклонение: тест на *Begg*  $p = 0.01$  и сигнификантен тест на *Egger*  $p < 0.001$ ). Според метода *Trim and Fill* финалният резултат е 0.72 (95%CI 0.6-0.85). След прилагане на процедурата за отпадане на проучване окончателният коефициент на риска (HR) е 0.56-0.61.

Друг метаанализ, включващ 15 ретроспективни серии при 5060 пациенти, регистрира удължаване на ОП при интравенозно приложение на *gemcitabine*-базирана химиотерапия, сравнена с трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ) и *5-fluorouracil*-базирана АХТ при пациенти с интрахе-



патален ХК (иХК).<sup>2</sup> Качеството на включените проучвания и наличието на отклонения в публикациите са оценени чрез Newcastle-Ottawa score (NOS) и тест на *Egger*; не е идентифицирано рандомизирано контролирано проучване в проведения анализ. Средната стойност за NOS е 6.5.

Обединеният анализ на включените проучвания демонстрира съществено предимство в групата с АХТ (HR 0.66; 95%CI 0.55-0.79,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 20.8\%$ ). След премахване на 2 проучвания поради хетерогенност предимството на АХТ се запазва (HR 0.72; 95%CI 0.62-0.84,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Фанъл-тест показва липса на сигнификантно отклонение (тест на *Egger*,  $p = 0.203$ ). В подгрупов анализ приложение на АХТ не води до подобрене на преживяемостта без болест (ПББ) ( $p = 0.94$ )

Метаанализ на *Ke et al.* сравнява ОП и преживяемост без рецидив (ПБР) при пациенти с иХК, получили ХТ, ТАСЕ, лъчелечение и лъчехимиолечение (ЛХЛ) в адювантен аспект, срещу същите показатели при пациенти без адювантно лечение.<sup>3</sup> Анализирани са 22 ретроспективни проучвания с повече от 10 000 пациенти. Обединеният HR за ОП и ПБР в групата с адювантна терапия е 0.63 (95%CI 0.52-0.74) срещу 0.74 (95%CI 0.58-0.90) за групата без адювантна терапия. Подгрупов анализ показва, че обединеният HR за ОП при пациенти на АХТ е 0.57 (95%CI 0.44-0.70), за група с ТАСЕ е 0.56 (95%CI 0.31-0.82), за адювантно лъчелечение е 0.71 (95%CI 0.39-1.03), а за адювантно ЛХЛ е 0.73 (95%CI 0.57-0.89); при пациенти с позитивни резекционни линии

HR е 0.60 (95%CI 0.51-0.69), а при тези с метастази в лимфни възли е 0.67 (95%CI 0.57-0.76). Качеството на нерандомизираните проучвания е оценено чрез модифицирана скала на NOS. Проведен е анализ за оценка на вероятност за отклонения в групата със спрямо групата без адювантна терапия. Установена е асиметрия при фанъл-теста с наличие на сигнификантно отклонение при проведен тест на *Egger* ( $p = 0.004$ ), но такава не се установява при тест на *Begg* ( $p = 0.09$ ). Коригираният HR за ОП в групата със спрямо групата без адювантна терапия е 0.73 (95%CI 0.63-0.85), което означава, че резултатът не би могъл да бъде повлиян от непубликувани проучвания. По отношение на ОП показателят за хетерогенност е  $I^2 = 79.4\%$ ,  $p = 0.000$ , а по отношение на ПБР е  $I^2 = 0.0\%$ ,  $p = 0.621$ .

Резултати от друг метаанализ на *Rangarajan et al.* също подкрепят аХТ при пациенти с ХК.<sup>4</sup> Включени са ретроспективни проучвания и РКП. След анализиране на данни от 35 проучвания с 42 917 пациенти се доказва сигнификантно подобрене на ОП с приложение на каквато и да било адювантна терапия след хирургия срещу самостоятелно оперативно лечение (HR 0.74; 95%CI 0.67-0.83,  $p < 0.001$ ). Сигнификантна полза от приложение на АХТ е установена при пациенти с позитивни резекционни линии (RR 0.83; 95%CI 0.77-0.91,  $p < 0.001$ ) и при групи с позитивни лимфни възли (RR 0.82; 95%CI 0.76 -0.89,  $p < 0.001$ ). Качеството на кохортните проучвания е умерено към високо, медиана на NOS е 7 (от 5 до 9). От петте включени РКП не повече от един домен на което и да е

проучване не демонстрира ограничения според дефинициите на Cochrane Risk of Bias Tool, което означава, че рискът за отклонение е нисък.

В друг метаанализ на *Song et al.*, включващ 9 проучвания (едно РКП и 8 нерадомизирани проучвания) с 1339 пациенти, се заключава, че пациенти с резециран ХК, лекувани с 5-*fluorouracil*-базирана АХТ, демонстрират сигнификантно по-дълга ОП срещу пациенти, получили самостоятелно хирургично лечение (HR 0.51; 95%CI 0.38-0.69,  $p < 0.0001$ ).<sup>5</sup> Положителните резултати са в полза на АХТ, независимо от локализация на тумора (жлъчен мехур или ХК). Анализът за хетерогенност показва  $I^2 = 70\%$ ,  $p < 0.0001$ .

Полза от приложение на АХТ се потвърждава и в метаанализ на *Wang et al.*, който включва едно проспективно и 18 ретроспективни проучвания с 11 458 пациенти, 4696 от които са получили АХТ<sup>6</sup> Регистрирано е сигнификантно удължаване на ОП при пациенти, получили АХТ срещу пациенти със самостоятелно оперативно лечение (HR 0.61,  $p < 0.001$ ). Проведен е подгрупов анализ за отделни туморни локализации: сигнификантна полза с приложението на АХТ се наблюдава, когато независимо са анализирани пациентите с интрахепатален (иХК) и перихилусенрен ХК (пХК): за иХК – HR 0.60; 95%CI 0.46-0.77,  $p < 0.001$  и за пХК – HR 0.60; 95%CI 0.47-0.77,  $p < 0.001$ . Ползата от приложение на АХТ не е сигнификантна при пациенти с дистален холангиокарцином (дХК) – HR 0.48; 95%CI 0.17-1.36,  $p = 0.17$ . Анализът за хетерогенност показва  $I^2 = 79\%$ ,  $p < 0.05$ .

#### **PICO 2.**

Систематичен преглед с метаанализ на *Kish et al.* разглежда три РКП (BILCAP, PRODIGE 12–ACCORD 18 и BCAT), включващи пациенти, получили АХТ след проведено хирургично лечение.<sup>7</sup> При индиректно сравнение между три режима не се установява статистически значима разлика за ОП при приложение на *capecitabine* в сравнение с *gemcitabine* или *gemcitabine/oxaliplatin* (GEMOX) (HR 0.82; 95%CI 0.53-1.27 срещу HR 0.86; 95%CI 0.56-1.34). Не се установява сигнификантно подобрене на ПБР с приложение на *capecitabine* в сравнение с *gemcitabine* или GEMOX. Проведеният анализ следва да се интерпретира внимателно поради хетерогенност на пациентските популации, включени в проучвания с недостатъчна статистическа сила и приложени различни химиотерапевтичните режими. Трите проучвания, включени в анализа, са рандомизирани централно, което минимизира риска от отклонение при селекция. Нито едно проучване не споменава скрито разпределение. Трите проучвания са отворени и не са плацебо-контролирани, което е предпоставка за отклонения. Във всички проучвания е извършен ГТТ анализ, което минимизира пристрастността при отпадане, но в едно от проучванията (BILCAP) е докладван анализ по протокол.

BILCAP е фаза III РКП, което сравнява ефективност на *capecitabine* в 8 цикъла срещу наблюдение при пациенти след проведено хирургично лечение за ХК или мускул-инвазивен карцином на жлъчен мехур (КЖМ).<sup>8</sup> Въп-

реки че първичната крайна цел (ОП в ITT популацията) не е достигната, в предварително зададен в протокола анализ за чувствителност (с корекция за нодален статус, степен на диференциация и пол) HR за ОП е 0.71 (95%CI 0.55-0.92,  $p = 0.010$ ). В предварително зададения анализ на протокола (210

пациенти в групата с *capecitabine* и 220 в групата за наблюдение) медианата на ОП е 53 месеца (95%CI 40-NR) в групата с *capecitabine* и 36 месеца (95%CI 30-44) в групата с наблюдение (коригиран HR 0.75; 95%CI 0.58-0.97,  $p = 0.028$ ).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

### RICO 1

При пациенти с холангиокарцином след хирургична резекция клиницистите трябва да прилагат адювантна химиотерапия с цел подобряване на обща преживяемост [високо качество на доказателства].

### RICO 2

При пациенти с холангиокарцином след хирургична резекция клиницистите трябва да обсъждат 24-седмична адювантна химиотерапия с *capecitabine* с цел удължаване на обща преживяемост [умерено качество на доказателства].



*Преди започване на адювантна химиотерапия с флуоропиримидини пациентите трябва да се изследват за функционалност на ДРУД.*

## ИЗТОЧНИЦИ

- Ghidini M, Tomasello G, Botticelli A, et al. Adjuvant chemotherapy for resected biliary tract cancers: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (9): 741-748. Epub 20170703. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.010.
- Ma KW, Cheung TT, Leung B, et al. Adjuvant chemotherapy improves oncological outcomes of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (5): e14013. doi: 10.1097/md.0000000000014013.

3. Ke Q, Lin N, Deng M, et al. The effect of adjuvant therapy for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15 (2): e0229292. Epub 20200221. doi: 10.1371/journal.pone.0229292.
4. Rangarajan K, Simmons G, Manas D, et al. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (4 Pt A): 684-693. Epub 20191115. doi: 10.1016/j.ejso.2019.11.499.
5. Song S, Yang W, Tian H, et al. The efficacy and safety of 5-fluorouracil based adjuvant therapy in resected biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46 (2): 101788. Epub 20210810. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101788.
6. Wang ML, Ke ZY, Yin S, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18 (2): 110-116. Epub 20181114. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.11.001.
7. Wang ML, Ke ZY, Yin S, et al. The systematic review and network meta-analysis of adjuvant therapy for curatively resected biliary tract cancers. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18 (2): 110-116. Epub 20181114. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.11.001.
8. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (5): 663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X.

### 5. 3. ПЪРВА ЛИНИЯ СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Радослав МАНГАДЖИЕВ

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

**PICO 1.** При пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином (ХК) първа линия химиотерапия с режим *gemcitabine + cisplatin* (GEMCIS), сравнен с останалите комбинирани режими, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

**PICO 2.** При пациенти с авансирал и метастичен ХК различните комбинирани режими за първа линия демонстрират ли сравнима полза за преживяемост?

**PICO 3.** При пациенти с локално авансирал или метастичен ХК първа линия химиотерапия с флуоропиримидини (*5-fluorouracil*, *capecitabine* или S-1) + *cisplatin* (FP), сравнена с режим GEMCIS, демонстрира ли превъзходство за ефективност и токсичност?

**PICO 4.** При пациенти с неоперабилен интрахепатален холангиокарцином (иХК) приложение на интраартериална инфузионна химиотерапия (HAIP), сравнена със системна химиотерапия, демонстрира ли превъзходство за преживяемост?

**PICO 5.** При пациенти с локално авансирал или метастатичен ХК първа линия таргетна и имунотерапия (самостоятелно или в комбинация), сравнена с класическа химиотерапия, демонстрира ли превъзходство за ефективност и безопасност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

##### PICO 1.

В систематичен литературен преглед са извлечени общо 66 пълнотекстови публикации, включително 16 препоръки за лечение и 50 наблюдателни проучвания.<sup>1</sup> Сред препоръките за химиотерапии на първа линия комбинация от *gemcitabine* и *cisplatin* (GEMCIS) се препоръчва като стан-

дарт за лечение. От извлечени 50 наблюдателни проучвания, отчитащи резултати от лечение в реалния свят, 25 (50%) са за първа и втора линии. На първа линия (23/25 проучвания) GEMCIS е най-често използвана системна химиотерапия (10/23 проучвания). Средната обща преживяемост (ОП) на първа линия е 8.4-22.3 месеца за GEMCIS, 7.4-11.0 месеца за *capecitabine*

+ *cisplatin* (режим XP), 7.8-14.6 месеца за *gemcitabine*-базирани и 4.7-15.2 месеца за други системни химиотерапии. Средната преживяемост без прогресия (ПБП) се съобщава по-рядко. В заключение, в продължение на повече от десетилетие режимът GEMCIS остава стандарт за грижа на първа линия, подчертавайки липса на терапевтична иновация при това показание и спешна незадоволена нужда от нови лечения.

#### **PICO 2.**

Общо 17 проучвания с 3632 пациенти са включени в мрежови метаанализ за оценка на ОП.<sup>2</sup> Режимите *gemcitabine* + *cisplatin* (GEMCIS) + *cediranib* (HR 0.11; 95%CI 0.00-2.88), GEMCIS + *durvalumab* (HR 0.27; 95%CI 0.06-1.29) и GEMCIS + *merestinib* (HR 0.37; 95%CI 0.03-4.36) демонстрират тенденцията за полза за ОП спрямо стандартно лечение (GEMCIS), въпреки че липсва достоверна разлика. Режимите GEMCIS, GemOxa и GemS1 не се различават при сравняване за ОП. В мрежовия метаанализ за ПБП режим GEMCIS + *merestinib* (HR 0.67; 95%CI 0.54-0.83) и GEMCIS + *durvalumab* (HR 0.22; 95%CI 0.08-0.62) показват достоверна полза спрямо стандартно лечение (GEMCIS). От друга страна, режимите GEMCIS, GemOxa и GemS1 не се различават при сравняване за ПБП. В заключение, GEMCIS + *durvalumab* може би е най- обещаващ режим за авансирал ХК по отношение на ОП и ПБП, а GemOxa и GemS1 биха могли да бъдат алтернативни избори за пациенти с непоносимост към GEMCIS.

#### **PICO 3.**

Метаанализ на 5 проучвания, сравняващи флуоропиримидини [*5-fluorouracil* (5-FU), *capecitabine* или S-1] + *cisplatin* (FP) и *gemcitabine* + *cisplatin* (GEMCIS) (2 рандомизирани контролирани и 3 ретроспективни проучвания) върху 727 пациенти, показва, че липсват статистически значими разлики по отношение на степен на обективен отговор (COO) (RR 1.13; 95%CI 0.80-1.58,  $p = 0.489$ ,  $I^2 = 44.9\%$ ), степен на контрол на болестта (СКБ) (RR 1.02; 95%CI 0.91-1.13,  $p = 0.751$ ,  $I^2 = 12\%$ ), преживяемост без прогресия/ време до прогресия (ПБП) (HR 0.95; 95%CI 0.86-1.05,  $p = 0.315$ ,  $I^2 = 0.0\%$ ) и ОП (HR 1.06; 95%CI 0.98-1.14,  $p = 0.125$ ,  $I^2 = 37.3\%$ ).<sup>3</sup> В сравнение с GEMCIS режим FP показва достоверно по-ниска честота на нежелани събития от степен 3/4 ( $p < 0.001$ ,  $I^2 > 50\%$ ). При подгрупов анализ на рандомизирани контролирани проучвания не са открити статистически значими разлики между FP и GEMCIS за COO (RR 1.06; 95%CI 0.58-1.95,  $p = 0.842$ ,  $I^2 = 0\%$ ) и СКБ (RR 1.22; 95%CI 1.00-1.50,  $p = 0.056$ ), но режим FP показва достоверно по-ниска честота на всички нежелани събития от степен 3/4 ( $p < 0.01$ ). Ограничения на метаанализа са включените ретроспективни проучвания и липса на някои крайни цели в изпитванията, което прави невъзможен сборен анализ на двете рандомизирани контролирани проучвания, а флуоропиримидиновите комбинации – хетерогенни. От друга страна, всички проучвания са извършени в Азия и не са напълно приложими към европей-

ски пациенти. В заключение, метаанализът предполага, че за първа линия химиотерапия режим FP е толкова ефективен, колкото GEMCIS, но с благоприятен профил на безопасност.

#### PICO 4.

Систематичен преглед с метаанализ оценява 661 публикации, от които 9 проучвания с 478 пациенти отговарят на критериите за включване.<sup>4</sup> Три от 9 проучвания са фаза II клинични изпитвания, едно е проспективно проучване за повишаване на дозата, а останалите 5 са ретроспективни кохортни проучвания. След отчитане на припокриващи се кохорти 154 уникални пациенти са включени за общ анализ. Претеглената средна ОП на пациенти с неоперабилен иХК, лекувани чрез HAIP с *floxuridine*, е 29.0 месеца (диапазон 25.0-39.0 мес.) срещу 11.7 месеца за *gemcitabine + cisplatin* (HR 0.64;  $p < 0.001$ ). Обобщената едно-, 2-, 3- и 5-годишна ОП е съответно 86.4 (95%CI 81.0-91.8,  $I^2 = 0.000$ ), 55.5 (95%CI 47.8-63.3,  $I^2 = 0.000$ ), 39.5 (95%CI 31.5-47.4,  $I^2 = 0.000\%$ ) и 9.7% (95%CI 0.0-23.4,  $I^2 = 80.67\%$ ). В заключение, HAIP с *floxuridine* за пациенти с неоперабилен иХК корелира с 3-годишна ОП от 39.5%, докато за системна химиотерапия не са докладвани 3-годишни данни за преживяемост.

#### PICO 5.

В систематичен преглед и метаанализ на база данни до 11 януари 2022 г. са включени рандомизирани клинични и кохортни проучвания, които из-

ползват имунотерапия или таргетно лечение като първа линия на лечение за пациенти с ХК.<sup>5</sup> От извлечените 888 проучвания 33 отговарят на критериите и включват 3087 пациенти: 16 проучвания с едно рамо, 13 рандомизирани контролирани проучвания, едно нерандомизирано проспективно пилотно проучване с едно рамо и проучвания от реалната клинична практика. От 2010 г. до 2020 г. са проведени 33 проучвания с използване на таргетно лечение или имунотерапии като лечение от първа линия за пациенти с ХК и 18 от тях са с положителни резултати. Тъй като е установена значителна хетерогенност ( $I^2 = 63\%$ ), използван е модел на произволни ефекти, за да се получи сборна ОП от 10.65 месеца за пациенти на таргетно лекарствено лечение и сборна ОП от 15.62 месеца за група на имунотерапия, при хетерогенност  $I^2 = 84\%$ . Наличните данни за ПБП са от 6 проучвания, включващи имунотерапия, и 17 проучвания, включващи таргетно лечение. В групата с таргетна терапия медианата на ПБП е 6.02 месеца (95%CI 5.01-7.03,  $I^2 = 95\%$ ) (диапазон 2.0-13.5 мес.) и 8.56 месеца (диапазон 2.5-12.3 мес.) (95%CI 6.40-10.73,  $I^2 = 87\%$ ) в групата на имунотерапия. Метаанализът дава сборна ПБП от 6.20 месеца за таргетна лекарствена терапия и 6.33 месеца за комбинирана таргет-химиотерапия ( $p = 0.60$ ), но без статистическа значимост и с висока хетерогенност ( $I^2 = 68\%$ ). Обобщената ПБП за комбинирана имунохимиотерапия е 9.89 месеца ( $p = 0.6$ ) и е без статистическа значимост. Показателят СОО за таргетна терапия е 32.1% ( $I^2 = 78\%$ ,  $p < 0.01$ ), а за трите проучвания с имунохимиотерапия, сравнена със самостоятелна химиотерапия, не показва значима разлика. Ме-

таанализът предоставя сборна степен на контрол на болестта (СКБ) от 76.6% ( $I^2 = 29\%$ ) за имунохимиотерапия, а за таргетна терапия е 79.1%. В заключение, това проучване демонстрира, че имунотерапия, комбинирана с химиотерапия, като лечение от първа линия, може да осигури ползи за преживяемост чрез подобряване на СОО при пациенти с неоперабилен ХК. Потенциалът на комбинираната терапия да се превърне в нова тенденция за клиничното лечение е обещаващ, но се нуждае от допълнителна клинична оценка.

Друг метаанализ на 9 рандомизирани контролирани проучвания с общо 1361 пациенти показва значимо подобрение на СОО при случаи, лекувани с химио- плюс таргетна терапия, в сравнение с тези, лекувани със самостоятелна химиотерапия (OR 1.43; 95%CI 1.11-1.86,  $p = 0.007$ ,  $I^2 = 44\%$ ), но липсва разлика за ПБП или ОП.<sup>6</sup> Подобни тенденции се наблюдават в подгрупа,

лекувана с агенти, насочени към рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) (OR 1.67; 95%CI 1.17-2.37,  $p = 0.004$ ,  $I^2 = 44\%$ ), но не и в подгрупи, лекувани с агенти, насочени към рецептора на съдовоендотелния растежен фактор (VEGFR) или рецептора на мезенхимноепителния преходен фактор (MET). Пациенти, получавали химиотерапевтичен режим *gemcitabine* + *oxaliplatin*, имат както по-висока СОО (OR 1.75; 95%CI 1.20-2.56,  $p = 0.004$ ), така и по-дълга ПБП (HR 0.83; 95%CI 0.70-0.99,  $p = 0.03$ ) от тези със самостоятелна химиотерапия. От друга страна, пациенти с ХК, лекувани с химио- плюс таргетна терапия, са с достоверно по-високи СОО и ПБП (съотв. OR 2.06; 95%CI 1.27-3.35 и HR 0.79; 95%CI 0.66-0.94). В заключение, химио- плюс таргетна терапия е потенциално лечение от първа линия за метастичен ХК, което води до подобрен контрол на тумора и резултати за преживяемост.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### PICO 1

За първа линия системна терапия на неоперабилен авансирал или метастатичен холангиокарцином клиницистите трябва да прилагат GEMCIS *gemcitabine* + *cisplatin* като стандартен дублетен химиотерапевтичен режим [умерено качество на доказателства].

#### PICO 2

За първа линия системна терапия при локално авансирал и метастичен холангиокарцином клиницистите трябва да прилагат режим GEMCIS + *durvalumab* с най добри резултати за обща преживяемост и преживяемост без прогресия [високо качество на доказателства].



СИЛНА	<p>PICO 4 За първа линия системна терапия при неоперабилен интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат интра-артериална инфузионна химиотерапия (HAIP) с <i>floxuridine</i> с оглед по-добра преживяемост [умерено качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 2 За първа линия системна терапия при локално авансирал и метастичен холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат режими GemOx и GemS1 като алтернативен избор за пациенти с непоносимост към режим GEMCIS [високо качество на доказателства].</p> <p>PICO 3 За първа линия системна химиотерапия на локално авансирал и метастичен холангиокарцином (за азиатски пациенти) клиницистите биха могли да прилагат режим FP [флуорипиримидин (5- FU, <i>capecitabine</i> или S-1) + <i>cisplatin</i>] като алтернатива на GEMCIS (<i>gemcitabine</i> + <i>cisplatin</i>) с по-благоприятен профил на безопасност и сходна ефективност [умерено качество на доказателства].</p> <p>PICO 5 При пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином клиницистите биха могли да прилагат таргетна или имунотерапия, комбинирани с химиотерапия, като лечение на първа линия с ползи за преживяемост и степен на обективен отговор [умерено качество на доказателства].</p>



- Поради прогностична значимост на пърформанс статус (PS) по ECOG за ефективност на системна лечение при авансирал и/или метастатичен холангиокарцином при пациенти с PS 2 монотерапевтичен режим остава най-добър избор.



- **Все още липсват надеждни биомаркери, предсказващи терапевтичен отговор на таргетни или комбинирани химио-таргетни лекарствени режими на първа линия.**
- **За най-добър терапевтичен отговор при първа линия лечение за холангиокарцином се препоръчват комбинирани химиоимуно-терапевтични режими.**
- **При пациенти с контраиндикации за приложение на cisplatin комбинирано химиоимунолечение не се прилага.**
- **Преди започване на химиотерапия с флуоримидини клиницистите трябва да насочват пациентите за изследване на DPYD.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Peirce V, Paskow M, Qin L, et al. Systematised literature review of real-world treatment patterns and outcomes in unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer. *Targeted Oncology* 2023; 18: 837-852. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-01000-5>
2. Feng L, Wang Y, Xu H, Yi F. Comparison of different first-line systemic therapies in advanced biliary tract cancer based on updated random controlled trials: A systematic review and network meta-analysis. *BioMed Research International* 2022; 2022: 1720696. <https://doi.org/10.1155/2022/1720696>
3. Zheng T, Jin J, Zhou L, et al. Comparison between fluoropyrimidine-cisplatin and gemcitabine-cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2020; 43 (9): 460-469. <https://doi.org/10.1159/000507093>
4. Holste JJ, EL Hassnaoui ME, Franssen S, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5528-5538. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11439-x>
5. Yan X, Zou H, Lai Y, et al. Efficacy and safety of first-line targeted treatment and immunotherapy for patients with biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2023; 15 (1): 39. <https://doi.org/10.3390/cancers15010039>
6. Bai X-S, Zhou S-N, Jin Y-Q, et al. Combining of chemotherapy with targeted therapy for advanced biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14( 10): 2061- 2076. doi: 10.4251/wjgo.v14.i10.2061

#### 5. 4. ВТОРА И ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛНА ИЛИ МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Ася КОНСУЛОВА

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

**PICO 1.** При пациенти с авансирал или метастатичен холангиокарцином (ХК), прогресирал след начална системна химиотерапия (ХТ), втора и последваща линии, сравнени с най-добри поддържащи грижи, демонстрират ли полза за онкологични резултати?

**PICO 2.** При пациенти с авансирал или метастатичен ХК приложение на комбинирани режими системна терапия за втора и последваща линии, сравнени с монотерапия, демонстрират ли полза за подобряване на онкологичните резултати?

**PICO 3.** При пациенти с авансирал или метастатичен ХК носителство на патогенни молекулярно-генетични варианти (като *DDR*, *FGFR1-3*, *IDH1,2*, *BRAF*, *NTRK*, *BRCA1/2*, *HER2*, *MSI/MMR* и др.) притежават ли прогностична или предиктивна стойност?

**PICO 4.** При пациенти с авансирал холангиокарцином с прогресия на първа или последваща линия системно лечение изследване на мултигенен панел кои избори за прицелно лечение детерминират втора и последваща линия системно лечение?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

###### PICO 1.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора линия системно лечение след провеждане на първа линия лечение по протокол TOPAZ-1. Данните са за втора линия *cisplatin/gemcitabine*-съдържаща химиотерапия (ХТ).

Многоцентрово фаза III отворено проспективно клинично изпитване от Великобритания при 162 пациенти сравнява провеждане на активен контрол на симптоми (АКС) спрямо добавяне на системна химиотерапия с FOLFOX като втора линия лечение при прогресия на първа линия системно лечение с *cisplatin/gemcitabine*. 1 Приложение на режим FOLFOX на втора

линия води до статистически значимо удължаване на средна обща преживяемост (ОП) с 0.9 месеца (5.3 срещу 6.2 месеца; HR 0.69, 95%CI 0.50-0.97,  $p = 0.031$ ), като се отчита значимо нарастване на 6-месечна (35.5 срещу 50.6%) и 12-месечна преживяемост (11.4% срещу 25.9%) за сметка на по-значима честота на странични явления от *степен* 3-5 (52% срещу 69%) – най-често неутропения (12%), умора 11%) и инфекции (10%).

#### **РІСО 2.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора линия системно лечение след провеждане на първа линия лечение по протокол ТОРАЗ-1. Данните са за втора линия *cisplatin/gemcitabine*-съдържаща ХТ. Ретроспективен анализ на преживяемост без прогресия (ПБП), обща преживяемост (ОП) и оценка на терапевтичен отговор при 56 пациенти от един център в Хюстън, САЩ, съобщава резултати за втора линия лечение за периода 1/1/2009 г. до 12/31/2012 г. със следните терапевтични режими: *gemcitabine/cisplatin* (GEM-P), *gemcitabine* + флуоропиримидин (GEM-5-*fluorouracil*), други 5-FU-базирани комбинации (FU-combo).<sup>2</sup> Липсват данни за разлика в ПБП (средно 2.7 месеца) и ОП (средна ОП 13.8 месеца) при провеждане на втора линия с GEM-P, GEM-FU, FU-combo и се визира постигнат контрол на болестта около 50% средно за 6.11 месеца.

Мултивариационен анализ от ретроспективно проучване на 144 пациенти с авансирал/метастатичен ХК от един център в ХанOVER, Германия, провели първа линия лечение с *gemcitabine/cisplatin* за периода 2000-2015 г. сравнява втора линия лечение с монотерапия (5-FU, *capecitabine* или *gemcitabine*) с комбинирани режими (FOLFOX, FOLFIRI, *gemcitabine* + 5-FU, *gemcitabine* + *platinum*, 5-FU + *cisplatin*).<sup>3</sup> Приложение на комбиниран цитостатичен режим не води до статистически значима разлика в ОП: средна ОП при монотерапия е 10.19 месеца (95%CI 7.17-13.21), при комбиниран режим от два медикамента е 8.68 (95%CI 5.58-11.78), а при комбинация от три медикамента е 18.08 месеца (95%CI 6.4- 29.7), ( $p = 0.15$ ). Макар и с липсваща статистическа значимост, анализът установява, че ПБП от първа линия системно лечение над 5.7 месеца се свързва с тенденция за подобряване на ОП (12.1 срещу 7.0 месеца,  $p = 0.09$ ).

#### **РІСО 3.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Многоцентрово фаза III отворено проспективно клинично изпитване от Великобритания, сравняващо втора линия лечение с активен контрол на симптоми (АКС) срещу добавяне на системна химиотерапия с FOLFOX, анализира наличие на соматични мутации в *DDR*-гени върху туморни блокчета на 59 от участващите 162 пациенти.<sup>5</sup> Носителство на соматични патогенни

мутации в DDR (smDDR) се установяват при 37.3% от пациентите, като наличието им корелира достоверно с по-кратка ОП – 4.59 срещу 7.23 месеца (HR 2.63; 95%CI 1.48-4.67,  $p = 0.001$ ). Прогностичното значение е независимо от линия на лечение или вид системно лечение (HR 3.75; 95%CI 1.99-7.09,  $p < 0.001$ ).

Ранно фаза Ib/II клинично изпитване с *camrelizumab* в комбинация с *apatinib* при 7 пациенти от азиатски произход с авансирал или метастатичен интрахепатален ХК (иХК) като втора или последваща линия докладва данни за средна ОП от 13.4 месеца (95%CI 2.3-16.5), като 6- и 12-месечна преживяемост са съотв. 71.4% (95%CI 25.8-92.0) и 57.1% (95%CI 17.2-83.7).<sup>6</sup> Липсват данни от проучвания в по-напреднала фаза, поради което тази комбинация е все още в етап на проучване.

Клинични изпитвания с FGFR 1-3-инхибитори потвърждават тяхното място като втора или последваща линия лечение при пациенти с авансирал или метастатичен ХК с носителство на генетични алтерации в *FGFR* 1-3.<sup>7</sup> При 107 пациенти с авансирал/метастатичен ХК с носителство на *FGFR2*-фузия или пренареждане едно фаза II отворено клинично изпитване докладва, че *pemigatinib* постига степен на обективен отговор (COO) от 35.5%, средна ПБП – 6.9 месеца и средна ОП – 21.1 месеца. В различни фаза II отворени клинични изпитвания носителство на *FGFR2*-фузии или пренареждания, при

които е приложена втора линия, докладват близки абсолютни резултати: за *infigratinib* (n = 108) COO – 23.1%, средна ПБП – 7.3 месеца и средна ОП – 12.2 месеца<sup>8</sup>; за *futibatinib* (n = 103) COO – 42% със средна продължителност 9.7 месеца, ПБП – 9.0 месеца и ОП – 21.7 месеца<sup>9</sup>. Подобни данни са докладвани и в по-ранно фаза I/II отворено клинично изпитване с *derazantinib* при 29 пациента с *FGFR2* фузии: COO – 20.7% и ПБП – 5.7 месеца.<sup>10</sup>

Данни за активност от приложение на *ivosidenib* са публикувани в резултат на проспективно рандомизирано изпитване ClarIDHy.<sup>11</sup> При носителство на мутация в *IDH1* е постигнато удължаване на ПБП за сметка главно на категория *стабилна болест* при 51% от пациентите срещу плацебо – 2.7 срещу 1.4 месеца ( $p < 0.0001$ ).

Данни за COO от 47% и средна ОП от 14 месеца на втора и последваща линия лечение са докладвани от приложение на *dabrafenib/trametinib* във фаза II клинично изпитване ROAR с 33 пациенти с авансирал/метастатичен ХК с активиращи мутации в *BRAF V600E*.<sup>12</sup>

Носителство на HER2-амплификация и/или свръхекспресия постига отговор от лечение с *trastuzumab/pertuzumab* в баскет клиничното изпитване MyPathway basket trial, където при 39 пациенти на поредна линия лечение приложение на двете антитела води до средна ПБП от 4 месеца и ОП от 10.9 месеца със COO – 51%.<sup>12</sup> В същата група пациенти от фаза II мно-

гоцентрово клинично изпитване HER2 антияло-лекарственият конюгат *trastuzumab deruxtecan* постига СОО – 36.4% със средна ПБП – 4.4 месеца и ОП – 7.1 месеца.<sup>13</sup>

Според актуализиран литературен обзор на *Hadfield MJ et al.* честотата на висока микросателитна нестабилност (MSI-H) при хепатобилиарни карциноми варира от 0% до 60% според микросателитните маркери, използвани за тестване.<sup>4</sup> При пациенти с анамнеза за хроничен холецистит с повишена честота се среща MSI-H карцином на жлъчен мехур (КЖМ). Аномален панкреатикобилиарен конfluенс корелира с по-високо разпространение на MSI-H-статус както за КЖМ, така и за ХК. Пациенти с ХК и с MSI-H-статус демонстрират достоверно по-висок мутационен туморен товар (ТМВ) – средно 41.7 срещу 3.1 muts/Mb ( $p < 0.001$ ) и по-висока позитивна експресия на PD-L1 – 37.5% срещу 11.9% ( $p < 0.001$ ) от тези със MSS-статус.<sup>14</sup> Сред пациенти, получаващи терапия с PD-1-инхибитор, тези с MSI-H демонстрират по-дълга средна ОП (HR 0.17,  $p = 0.001$ ) и ПБП (HR 0.14,  $p < 0.001$ ) в сравнение с пациенти с MSS. Интегриране на статуса на MSI-H- и PD-L1-експресия ( $CPS \geq 5$ ) се препоръчва за предикция на имунотерапия при ХК. Във фаза II проучване KEYNOTE-158 приложение на PD-1-инхибитор *pembrolizumab* демонстрира ефективност при пациенти с MSI-H/dMMR тумори, от които 22

са с ХК (СОО 40.9%).<sup>4</sup> Във фаза II проучване LEAP-005 *pembrolizumab* в комбинация с *lenvatinib* е обещаваща последваща терапевтична линия за пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином. В друго фаза II проучване PD-1-инхибиторът *nivolumab* демонстрира СОО от 22% сред 46 пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином, всички с данни за pMMR-тумори. Въз основа на тези резултати *nivolumab* се приема като средство на избор за последваща линия при пациенти без предшестваща терапия с имунни чекпойнт инхибитори.

#### **PICO 4.**

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Ранно клинично изпитване фаза Ib/II с *camrelizumab* в комбинация с *apatinib* при 7 пациенти от азиатски произход с авансирал или метастатичен интрахепатален ХК (иХК) като втора или последваща линия лечение докладва данни за средна ОП от 13.4 месеца (95%CI 2.3-16.5), като 6- и 12-месечна преживяемост са съотв. 71.4% (95%CI 25.8-92.0) и 57.1% (95%CI 17.2-83.7).<sup>6</sup> Липсват данни от проучвания в по-напреднала фаза, поради което тази комбинация е все още в етап на проучване.

Клинични изпитвания с FGFR1-3-инхибитори потвърждават тяхното място като втора или последваща линия лечение при пациенти с авансирал или метастатичен ХК с носителство на генетични алтерации в *FGFR1-3*.<sup>7</sup> При

107 пациенти с авансирал/метастатичен ХК с носителство на *FGFR2*-фузия или пренареждане едно фаза II отворено клинично изпитване докладва, че *pemigatinib* постига степен на обективен отговор (COO) от 35.5%, средна ПБП – 6.9 месеца и средна ОП – 21.1 месеца. В различни фаза II отворени клинични изпитвания носителство *FGFR2*-фузии или пренареждания, при които е приложена втора линия, докладват близки абсолютни резултати: за *infigratinib* (n = 108) COO – 23.1%, средна ПБП – 7.3 месеца и средна ОП – 12.2 месеца<sup>8</sup>; за *futibatinib* (n = 103) COO – 42% със средна продължителност 9.7 месеца, ПБП – 9.0 месеца и ОП – 21.7 месеца<sup>9</sup>. Подобни данни са докладвани и в по-ранно фаза I/II отворено клинично изпитване с *derazantinib* при 29 пациента с *FGFR2* фузии: COO – 20.7% и ПБП – 5.7 месеца.<sup>10</sup>

Данни за активност от приложение на *ivosidenib* са публикувани в резултат на проспективно рандомиизирано изпитване ClarIDHy.<sup>11</sup> При носителство на мутация в *IDH1* е постигнато удължаване на ПБП за сметка главно на категория *стабилна болест* при 51% от пациентите срещу плацебо – 2.7 срещу 1.4 месеца ( $p < 0.0001$ ).

Данни за COO от 47% и средна ОП от 14 месеца на втора и последваща линия лечение са докладвани от приложение на *dabrafenib/trametinib* във фаза II клинично изпитване ROAR с 33 пациенти с авансирал/метастатичен

ХК с активиращи мутации в *BRAF V600E*.<sup>12</sup>

Носителство на *HER2*-амплификация и/или свръхекспресия постига отговор от лечение с *trastuzumab/pertuzumab* в баскет клиничното изпитване MyPathway basket trial, където при 39 пациенти на поредна линия лечение приложение на двете антитела води до средна ПБП от 4 месеца и ОП от 10.9 месеца със COO – 51%. В същата група пациенти от фаза II многоцентрово клинично изпитване *HER2* антитяло-лекарственият конюгат *trastuzumab deruxtecan* постига COO – 36.4% със средна ПБП – 4.4 месеца и ОП – 7.1 месеца.<sup>13</sup>

Във фаза II проучване KEYNOTE-158 приложение на PD-1-инхибитор *pembrolizumab* демонстрира ефективност при пациенти с MSI-H/dMMR тумори, от които 22 са с ХК (COO 40.9%).<sup>4</sup> Във фаза II проучване LEAP-005 *pembrolizumab* в комбинация с *lenvatinib* е обещаваща последваща терапевтична линия за пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином. В друго фаза II проучване PD-1-инхибиторът *nivolumab* демонстрира COO от 22% сред 46 пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином, всички с данни за rMMR-тумори. Въз основа на тези резултати *nivolumab* се приема като средство на избор за последваща линия при пациенти без предшестваща терапия с имунни чекпойнт инхибитори.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<p><b>PICO 1</b> При пациенти с авансирал или метастатичен холангиокарцином с прогресия след първа линия системно лечение с <i>cisplatin/gemcitabine</i>-базирана химиотерапия клиницистите трябва да обсъждат провеждане на втора линия химиотерапия с режим FOLFOX [умерено качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 3</b> При пациенти с авансирал или метастатичен холангиокарцином клиницистите трябва да провеждат молекулярно-генетични изследвания за <i>DDR, FGFR, IDH1, HER2, BRAF, MSI/MMR</i> и други генетични варианти като прогностични и предиктивни биомаркери за избор на втора и последващи линии [високо качество на доказателства].</p> <p><b>PICO 4</b> При пациенти с авансирал или метастатичен холангиокарцином клиницистите трябва да избират за втора или последваща линия таргетни агенти според идентифицирания генетичен маркер: <i>ivosidenib</i> при <i>IDH1</i>-мутация, <i>pemigatinib</i> и <i>infigratinib</i> при <i>FGFR2</i>-фузия, <i>dabrafenib/trametinib</i> при <i>BRAF V600</i>-мутация, <i>pembrolizumab</i> при <i>MSI-H/dMMR</i> и <i>trastuzumab/pertuzumab</i> при <i>HER2</i>-свъръхекспресия [високо качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>PICO 2</b> При пациенти с авансирал или метастатичен холангиокарцином с прогресия след първа линия <i>gemcitabine/cisplatin</i>-базирана химиотерапия клиницистите биха могли да обсъждат втора линия химиотерапия с 5-FU-базиран комбиниран режим при добър пърформанс статус (ECOG 0-1) и отсъствие на таргетируеми мутации [ниско качество на доказателства].</p>



При всички пациенти с индикация за втора и последваща линии системно лечение клиницистите трябва да насочват за изследване на мултигенни панели от маркери за потенциален избор на прицелно лечение.



## ИЗТОЧНИЦИ

1. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncol* 2021; 22 (5), 690-701; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9)
2. Rogers JE, Law L, Nguyen VD, et al. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5 (6): 408-413. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.072
3. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver international* 2019; 39 (5): 914-923. <https://doi.org/10.1111/liv.14063>
4. Hadfield MJ, DeCarli K, Bash K, et al. Current and emerging therapeutic targets for the treatment of cholangiocarcinoma: An updated review. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (1): 543. doi: 10.3390/ijms25010543
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Significance of alterations in DNA damage repair (DDR) genes in advanced biliary cancers (ABCs) treated with second-line active-symptom-control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/ 5-FU chemotherapy (ASC+FOLFOX) in the randomised phase III, multicentre, openlabel ABC-06 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (4): 593. [https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4\\_suppl.593](https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.593)
6. Mei K, Qin S, Chen Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: Cohort A report in a multicenter phase Ib/II trial. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e002191. doi: 10.1136/jitc-2020-002191
7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
8. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: Mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 803-815. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5
9. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388: 228-239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834
10. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120: 165-171. doi: 10.1038/s41416-018-0334-0
11. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1
12. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1290-1300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3
13. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2- expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial) *J Clin Oncol* 2022; 40: 4006. doi: 10.2217/fo-2022-0214
14. Yang X, Lian B, Zhang N, et al. Genomic characterization and immunotherapy for microsatellite instability-high in cholangiocarcinoma. *BMC Medicine* 2024; 22: 42. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03257-7>



6

Лъчелечение



6

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6.1. НЕОАДЮВАНТНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Камен НЕДЕВ, Марчела КОЛЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с неметастатичен нерезектабилен перихилусен холангиокарцином (пХК) неoadювантно лъчехимиолечение (ЛХЛ), последвано от чернодробна трансплантация (ЧТ), сравнени със самостоятелна ЧТ, демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП) и честота на рецидиви?

**PICO 2.** При пациенти с неметастатичен резектабилен и нерезектабилен пХК провеждане на неoadювантно ЛХЛ, сравнено със самостоятелна резекция, демонстрира ли полза за R0-резекция?

**PICO 3.** При пациенти с неметастатичен нерезектабилен пХК провеждане на неoadювантно ЛХЛ демонстрира ли полза за конверсия към резектабилност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.**

В систематичен преглед на *Cambridge et al.* авторите включват 20 публикации със 428 пациенти (37-54-годишна възраст, 71% мъже, 152 пациенти в Mayo group) с извършена ортотопична ЧТ (ОЧТ) след неoadювантно ЛХЛ при нерезектабилен пХК.<sup>1</sup> В анализа липсват проспективни рандомизирани проучвания

(ПРП), като са селектирани предимно наблюдателни кохортни проучвания. Качеството на проучванията е оценено като слабо към добро (Newcastle Ottawa scale). Сборният метаанализ показва подобрене на едно-, 3- и 5-годишна ОП от 71.2% (95%CI 62.2- 79.4;  $I^2 = 28.5\%$ ), 48.0% (95%CI 35.0-60.9;  $I^2 = 58.9\%$ ) и 31.6 (95%CI 23.1-40.7;  $I^2 = 0.0\%$ ) при ЧТ и съотв. 82.8% (95%CI 73.0- 90.8;  $I^2 = 33.0\%$ ),

65.5% (95%CI 48.7-80.5;  $I^2 = 58.7\%$ ) и 65.1% (95%CI 55.1-74.5;  $I^2 = 31.2\%$ ) след завършен курс на неoadювантно ЛХЛ. По отношение на рецидиви анализът показва намаление наполовина на третата година вследствие на проведено неoadювантно ЛХЛ (51.7% срещу 24.1%). Акцентирайки върху водещото значение на рецидивите за смъртност след ОЧТ, авторите на метаанализа посочват настоящия консенсус в САЩ в подкрепа на задължително неoadювантно ЛХЛ преди ОЧТ.

### **РІСО 2.**

В систематичен преглед на *Baltatzis et al.* авторите включват 7 публикации със 87 пациенти с извършена резекция след неoadювантно ЛХЛ при неметастатичен пХК.<sup>2</sup> Две от проучванията включват пациенти с резектабилен пХК. Петдесет болни (57%) са в нерезектабилен стадий, обективизиран с компютър-томография (КТ) или лапаротомия. Само 4 проучвания докладват хистологична верификация преди ЛХЛ. В 3 публикации с резекция в обем хепатектомия е докладвана R0-резекция, съотв. в 100%, 24% и 63%. Въпреки произход на данни от реномирани онкологични центрове, колективът на този систематичен преглед подчертава висок риск за селекционна и рапортна пристрастност, както и неактуалност на включените статии. Рискът от отклонение е измерен с Cochrane Collaboration's tool, но не е цитиран.

В друг систематичен преглед на *Cremen S, et al.* с 5009 пациенти от 21 публикации (15 ретроспективни кохортни и 6 едноцентрови проспективни) 6 проучвания с 261 пациенти проучват ролята на неoadювантно ЛХЛ при нерезектабилен пХК.<sup>3</sup> Всички проучвания са оценени с Newcastle Ottawa

Scale като ниско рискови за отклонение. Перкутанно ЛЛ е приложено при 191 (95%) болни, 12 (6%) са лекувани с радиохирургия (РХ), 179 (88%) са започнали лечение с *5-fluorouracil* (5-FU), продължен с *capecitabine*. Авторите докладват предимство на R0-статус при пациенти, провели начално ЛХЛ, в 37% срещу 29% при случаи със самостоятелно хирургично лечение.

### **РІСО 3.**

В систематичен преглед на *Fruscione M, et al.* върху 10 статии с 132 пациенти с неметастатичен нерезектабилен пХК при 27 от проделите неoadювантно лечение е регистрирана конверсия към резектабилност, а 26 от тях са подложени на оперативно лечение.<sup>4</sup> Един пациент е отказал резекция поради липса на резидуална болест. Липсва стандартен неoadювантен лечебен протокол, като са използвани моно- и полихимиотерапевтични режими, ЛХЛ и радиоемболизация. Честотата на снижение на стадия и конверсия към резектабилност варират от 13.9% (трансартериална хемоемболизация) до 20.8% (трансартериална радиоемболизация). Този систематичен преглед има съществени недостатъци, като лимитиран брой пациенти в ретроспективен дизайн, субективност в оценката за резектабилност и снижение на стадия на тумора, както и кратък период на проследяване, липса на детайли за неoadювантното лечение (брой цикли, тайминг и оценка на ефекта). В заключение, авторите извеждат нужда от провеждане на фаза II контролирани проучвания за качествена оценка на ползата от неoadювантно лечение с цел конверсия към резектабилност при неметастатичен нерезектабилен пХК.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РICO 1</b> При пациенти с нерезектабилен перихилусен холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат провеждане на неoadювантно лъчехимиолечение преди ортотопична чернодробна трансплантация с оглед по-добра обща преживяемост и по-ниска честота на рецидиви [умерено качество на доказателства].
	<b>РICO 2</b> При пациенти с перихилусен холангиокарцином, независимо от резектабилност, клиницистите трябва да обсъждат провеждане на неoadювантно лъчехимиолечение за постигане на негативни резекционни граници (R0) [умерено качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<b>РICO 3</b> При пациенти с неметастатичен нерезектабилен перихилусен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на неoadювантно лъчехимиолечение с цел конверсия към резектабилност само в клинични проучвания [умерено качество на доказателства].



- *Начално лъчехимиолечение с флуоропиримидини може да конвертира част от пациентите към резектабилна болест.*
- *Неoadювантно перкутанно лъчелечение в обща доза 40-55 Gy в 30 фракции се провежда на фона на продължителна инфузия с 5-fluorouracil или перорален capecitabine.*
- *Като химиотерапевтичен партньор на лъчелечение с еднаква ефективност и чувствителност може да се прилага 5-fluorouracil или gemcitabine, но с по-висока токсичност на последния.*



- **Интралуминална брахитерапия с  $^{192}\text{Ir}$  би могла да е метод за ескалиране на дозата, със или без 5-флуороурацил при апаратурна и експертна възможност.**
- **Стереотактично лъчелечение с обща доза 50-60 Gy в 3-5 фракции за две седмици в комбинация 5-флуороурацил е възможна лечебна алтернатива в специализирани центрове.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Cambridge WA, Fairfield C, Powell JJ. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2021; 273 (2): 240-250. doi: 10.1097/SLA.0000000000003801. PMID: 32097164.
2. Baltatzis M, Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Neoadjuvant chemoradiotherapy before resection of perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19 (2): 103-108. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32147487. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.007.
3. Cremen S, Kelly ME, Gallagher TK. The role of neo-adjuvant therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Front Oncol* 2022; 12: 975136. doi: 10.3389/fonc.2022.975136. PMID: 36568243; PMCID: PMC9779982.
4. Fruscione M, Pickens RC, Baker EH, et al. Conversion therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma and tumor downsizing to increase resection rates: A systematic review. *Curr Probl Cancer* 2020; 45 (1): 100614. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2020.100614.



## 6. 2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ

Татяна ХАДЖИЕВА, Марчела КОЛЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) следоперативно лъчехимиолечение (ЛХЛ), сравнено с наблюдение или самостоятелно лъчелечение, демонстрира ли онкологична полза?

**PICO 2.** При пациенти с ХК с регионални лимфни метастази (pN+) и/или с R1-R2-резекция добавяне на ЛХЛ след адювантна химиотерапия, сравнено със самостоятелна адювантна химиотерапия, демонстрира ли онкологична полза?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### PICO 1.

Голям метаанализ на *Chen X, et al.* прилага Bayesian Network Analysis върху 22 публикации с 14 646 болни, включвайки 5 рандомизирани контролирани проучвания и 17 нерандомизирани проучвания, проведени след април 2019 г.<sup>1-3</sup> Изводите са базирани върху публикации със стойности на I<sup>2</sup> под 50%, индициращи ниска хетерогенност. Сравняват се резултати само след операция: следоперативно лъчелечение, ЛХЛ, адювантна химиотерапия с *gemcitabine* или с *5-fluorouracil* (5-FU). В субгрупов анализ категорични данни за полза от следоперативно ЛХЛ се регистрира при пациенти с позитивен нодален статус (N+) и с позитивни резекционни граници (R+)

(HR 0.69; 95%CI 0.49-1.00, HR 0.22; 95%CI 0.074- 0.66). Приложение на ЛХЛ достоверно повишава 5-годишната обща преживяемост (ОП) при пациенти с N+ и R+ в сравнение с наблюдение след операция (HR 0.69, 95%CI 0.49-1; HR 0.22, 95%CI 0.074-0.66).

#### PICO 2.

Голям метаанализ на *Chen X, et al.* прилага Bayesian Network Analysis, събирайки база данни от Pubmed, Web of Science и EMBASE.<sup>3</sup> Оценяват се 22 публикации с 14 646 болни от 5 рандомизирани контролирани проучвания и 17 нерандомизирани проучвания, проведени след април 2019 г. Изводите са базирани върху публикации със стойности на I<sup>2</sup> под 50%,

индициращи ниска хетерогенност. Сравняват се резултати с по два следоперативни метода: след самостоятелна хирургия, следоперативно лъчелечение, АХЛ, адювантна химиотерапия с *gemcitabine* или с 5-FU. Не е установена разлика в едногодишната ОП между който и да е следоперативен/адювантен метод и наблюдение. Основни ползи се регистрират за 5-годишна ОП. Адювантна химиотерапия с *gemcitabine* демонстрира по-висока полза в сравнение с постоперативно АХЛ (HR 0.59; 95%CI 0.34-0.97), самостоятелно наблюдение след хирургия (HR 0.49; 95%CI 0.33-0.73) и след самостоятелно лъчелечение (HR 0.40; 95%CI 0.22-0.71). Адювантна химиотерапия с 5-FU води до по-висока 5-годишна ОП в сравнение с

наблюдение (HR 0.63; 95%CI 0.43-0.92) и самостоятелно лъчелечение (HR 0.52; 95%CI 0.29-0.91); ОП е по-лоша след адювантна химиотерапия с 5-FU в сравнение с химиотерапия с *gemcitabine* (HR 1.29; 95%CI 0.78-2.17). Изводът на авторите е, че най-висока полза за 5-годишната ОП е налице при адювантна химиотерапия с *gemcitabine* (83%). Най-висока средна преживяемост без рецидив (ПБР) също се отчита след адювантна химиотерапия с *gemcitabine*. В субгрупов анализ категорични данни за полза от следоперативно АХЛ се регистрира при пациенти с N+ и с R+ (HR 0.69, 95%CI 0.49-1.00; HR 0.22, 95%CI 0.074-0.66). Прилагане на самостоятелно следоперативно лъчелечение не откроява подобна полза.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

#### РІСО 1

При пациенти с холангиокарцином с позитивен нодален статус и R1-R2-резекция клиницистите трябва да обсъждат следоперативно лъчехимиолечение [високо качество на доказателства].

#### РІСО 2

При пациенти с холангиокарцином с регионални лимфни метастази и/или R1-R2-резекция клиницистите трябва да обсъждат добавяне на лъчехимиолечение след адювантна химиотерапия [високо качество на доказателства].



- *Обсъждането за следоперативно лъчехимиолечение при холангиокарцином включва разширени критерии за висок риск от рецидив: R1-резекция (резекционни линии под 1 cm), метастатични лимфни възли, дистално разположение на тумора, стадий над T1b, солитарна лезия над 5 cm или мултифокален тумор.*
- *При резектабилен R0 и N0 холангиокарцином ползата от адювантна химиотерапия и следоперативно лъчехимиолечение има еднаква доказателственост. При резектабилен екстрахепатален холангиокарцином с R0 и N0 се предпочита адювантна химиотерапия без лъчехимиолечение, а при R1 или N1 – адювантен sarcitabine или gemcitabine с последващо лъчехимиолечение с флуорпиримидини.*
- *Туморни обеми за лимфни басейни (целиачни, гастрохепатални, парааортални, горни мезентериални и в зоната на porta hepatis): дози – 45 Gy с 1.8 Gy на фракция; в туморно ложе при позитивни резекционни граници – 50-60 Gy с 1.8-2 Gy на фракция.*
- *При адювантно лъчехимиолечение като радиосенсibiliзатор, освен sarcitabine, със сравнима ефективност би могло да се прилага cisplatin или gemcitabine, но с по-висока токсичност на последните.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Shi, X-q, Zhang J-y, Tian H, et al. Role of adjuvant (chemo) radiotherapy for resected extra hepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020; 21: 549-559. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900691>
2. Tsung C, Quinn P, Ejaz A. Management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A narrative review. *Cancer* 2024; 16: 739. <https://doi.org/10.3390/cancer16040739>
3. Chen X, Meng F, Xiong H, et al. Adjuvant therapy for resectable biliary tract cancer: A bayesian network analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 600027. doi: 10.3389/fonc.2021.600027

### 6. 3. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Калоян ЙОРДАНОВ

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

**PICO 1.** При авансирал неоперабилен интрахепатален холангиокарцином (иХК) перкутанно лъчелечение (ЛЛ), сравнено със селективна радиоемболизация (РЕ), демонстрира ли предимства по отношение на обща преживяемост (ОП), радиологичен отговор и токсичност?

**PICO 2.** При авансирал неоперабилен или рецидивиращ холангиокарцином (ХК) стереотактично лъчелечение (СЛЛ) с палиативна цел, сравнено с други палиативни методи, демонстрира ли полза за локален контрол, преживяемост и токсичност?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

##### PICO 1.

Систематичен преглед с метаанализ от 2021 г. включва 29 проучвания с 732 пациенти с РЕ и 20 проучвания с 443 пациенти с перкутанно ЛЛ.<sup>1</sup> Данните за средна ОП от датата на диагнозата за иХК при РЕ или перкутанно ЛЛ са съответно 25 (95%CI 20.6-28.5) срещу 18.1 (95%CI 9.3-13.6) месеца, с ОП на 6-и, 12-и, 24-и и 36-и месец съответно 74.3% (95%CI 64.8- 81.6), 85.0% (95%CI 78.7-89.6), 54.2% (95%CI 46.2-61.6) и 37.0% (95%CI 29.4-44.5) срещу 84.3% (95%CI 79.7-87.9), 64.9% (95%CI 59.2-70.0), 38.2% (95%CI 33.6-44.8) и 25.7% (95%CI 20.8-30.8). По отношение на радиологичен отговор (комбинация от

пълнен и частичен отговор) след РЕ (според RECIST, mRECIST, EASL, WHO и PERCIST) се отчита съответно 22% (95%CI 10-37), 35% (95%CI 4-75), 82% (95%CI 48-100), 24% (95%CI 14-39) и 81% (95%CI 63-95). За комбиниран радиологичен отговор (пълнен и частичен отговор и стабилна болест) се отчита съответно 75% (95%CI 65-84%), 78% (95%CI 64-89), 98% (95%CI 88-100), 98% (95%CI 88-100) и 100% (95%CI 93-100), базиран съответно на RECIST, mRECIST, EASL, WHO и PERCIST. Липсват сигнификантни разлики между радиологичен отговор (Egger's test  $p = 0.276$ ) и комбиниран радиологичен отговор (Egger's test  $p = 0.559$ ), базирани на RECIST критерии. В проучванията, които използват

RECIST критерии, оценката на хетерогенност е съотв.  $I^2 = 89.9\%$  ( $p < 0.01$ ) и  $76.7\%$  ( $p < 0.01$ ) за радиологичен и комбиниран радиологичен отговор. За пациенти с перкутанно ЛЛ радиологичният отговор е съотв.  $31\%$  (95%CI 12-54%),  $46\%$  (95%CI 30-64) и  $36\%$  (95%CI 22-51). За комбиниран радиологичен отговор е  $83\%$  (95%CI 61-98),  $89\%$  (95%CI 73-96),  $84\%$  (95%CI 71-94) съотв. според RECIST, mRECIST и EASL. Базиран на RECIST критерии, липсват сигнификантни разлики между радиологичен (тест на Egger  $p = 0.407$ ) и комбиниран радиологичен отговор (тест на Egger  $p = 0.252$ ). В проучванията, използващи RECIST критериите, оценката на хетерогенност е съотв.  $I^2 = 77.5\%$  ( $p < 0.01$ ) за радиологичен и  $83.9\%$  ( $p < 0.01$ ) за комбиниран радиологичен отговор. По отношение на токсичност пациентите след перкутанно ЛЛ са с по-висока честота на тежки усложнения като пептична язва ( $1\%$  срещу  $0.5\%$ ), гадене ( $1.6\%$  срещу  $0.7\%$ ), абдоминална болка ( $6.9\%$  срещу  $2.2\%$ ), тромбоцитопения ( $7.3\%$  срещу  $6.0\%$ ), хипоалбуминемия ( $13.2\%$  срещу  $3.3\%$ ), елевация на чернодробни ензими (АЛАТ) ( $2\%$  срещу  $0\%$ ) и билирубин ( $5.2\%$  срещу  $2.1\%$ ). След РЕ се наблюдава по-висока токсичност като анемия ( $7.5\%$  срещу  $0.6\%$ ) и неутропения ( $11.0\%$  срещу  $6.5\%$ ).

### PICO 2.

Метаанализ на 11 проучвания с 226 пациенти оценява ефективност на СЛЛ като палиативен метод.<sup>2</sup> Хетерогенността на проучванията е анализирана с Q-test и  $I^2$  статистика плюс тест на Egger. Средната обща доза е

45 (обхват 30-55) Gy в 3-5 фракции. Средната обща преживяемост (ОП) е в границите от 10 до 35.5 месеца при средна стойност от 13.6 месеца, като едногодишната преживяемост е  $53.8\%$  (95%CI 44.9-62.5), а 2-годишната е  $32.1\%$  (95%CI 18.6-49.3). Липсва значима хетерогенност при едногодишна преживяемост ( $I^2 = 6.8\%$ ,  $p = 0.379$ ), докато при 2-годишната има значима хетерогенност ( $I^2 = 70.5\%$ ,  $p < 0.002$ ). Едногодишният локален контрол е  $81.8\%$  (95%CI 69.4-89.9) в проучвания, използващи еквивалентна доза от 2 Gy/ фракция (EQD2  $\geq 71.3$  Gy<sub>2</sub>), и  $74.7\%$  (95%CI 57.1-86.7) в проучвания с еквивалентна доза EQD2  $< 71.3$  Gy<sub>2</sub>. Разликата в подгрупите не е сигнификатна ( $p = 0.428$ ) при EQD2  $< 70$  и  $\geq 70$  Gy<sub>2</sub> ( $p = 0.762$ ). По отношение на странични ефекти най-често се описва дуоденална и стомашна язва, като *степен*  $\geq 3$  е в по-малко от  $10\%$  (ранна токсичност) и  $10\text{-}20\%$  (късна токсичност).

Друг систематичен преглед от 2019 г. включва 10 проучвания (9 ретроспективни и едно рандомизирано) с 212 пациенти.<sup>3</sup> При среден период на проследяване от 15 (обхват 7.8-64.0) месеца средната ОП варира от 10.0 до 35.5 месеца (медяна 15 месеца). От 9 проучвания едногодишната преживяемост при 204 пациенти е  $58.3\%$  (95%CI 50.2-, при много ниска хетерогенност между проучванията (Q<sup>2</sup> тест  $p = 0.22$ ;  $I^2 = 24.8\%$ ). Двегодишната ОП, докладвана в 5 проучвания с 161 пациенти, е  $35.5\%$  (95%CI 22.1-50.1%), при много висока хетерогенност между проучванията (Q<sup>2</sup> тест  $p = 0.0075$ ;  $I^2 = 71.3\%$ ). Според анатомичната локализация на ХК едногодишната пре-

живяемост е 57.1% (обхват 45.0- 58.0%), 81.5% (обхват 80.0-83.0%) и 58.7% (обхват 45.0-73.0%) съответно в проучвания с интрахепатален ХК, екстрахепатален ХК или и двете локализации. Едногодишният локален контрол в 6 проучвания с 123 пациенти е 83.4% (95%CI 76.5-89.4%), при ниска хетерогенност ( $Q^2$  тест  $p = 0.5514$ ;  $I^2 = 0.00\%$ ). Остра токсичност е докладвана във всички проучвания, а късна – в 9 публикации. Токсичност от *степен*

$\geq 3$  се отчита в 3 проучвания: холангит, елевация на чернодробни ензими, дуоденална обструкция, болка и билиарна обструкция. Късна токсичност (*степен*  $\geq 3$ ) се отчита в 6 проучвания и най-често са дуоденални усложнения (обструкция, улцерация, хеморагия) (5.9-22.2%), холангит (1.7- 8.6%) и билиарна стеноза (1.7-8.3%).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

**СИЛНА**

**PICO 2**

При пациенти с авансирал или рецидивиращ холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат локален контрол чрез стереотактично лъчелечение [умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 1**

При пациенти с авансирал холангиокарцином клиницистите биха могли да използват палиативно перкутанно лъчелечение като алтернатива на радиоемболизация [умерено качество на доказателства].



- *При пациенти с авансирал или рецидивиращ холангиокарцином може да се прилага палиативно лъчелечение с ниски дози за подобряване на локален контрол с предвидима и нискостепенна токсичност.*
- *Селективна интрахепатална радиоемболизация е палиативен локален метод с добри локални резултати, но засега е неприложим в България.*

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Qian Yu, Chenyu Liu, Anjana Pillai, et al. Twenty years of radiation therapy of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: internal or external? A systematic review and meta-analysis. *Liver Cancer* 2021; 10 (5): 433-450. <https://doi.org/10.1159/000516880>.
2. Lee J, Yoon WS, Koom WS, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Strahlentherapie und Onkologie* 2019; 195 (2): 93-102. doi: 10.1007/s00066-018-1367-2. PMID: 30206644.
3. Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Br J Radiol* 2019; 92 (1097): 20180688. doi: 10.1259/bjr.20180688. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30673295; PMCID: PMC6580923.

#### 6. 4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛЕН РЕЦИДИВ И МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Татяна ХАДЖИЕВА

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

**PICO 1.** При пациенти с рецидивиращ холангиокарцином (ХК) прилагане на екстракраниална радиохирургия (SBRT), сравнена с други локални методи (хирургия, радиофреквентна аблация, термална аблация, радиоемболизация, протонна терапия) подобрява ли онкологичните резултати?

**PICO 2.** При пациенти с олигометастатичен ХК прилагане на SBRT, добавена към системно антитуморно лечение, демонстрира ли полза за преживяемост?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

###### PICO 1.

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ и рандомизирани проспективни проучвания. Съществуват метаанализи, които разглеждат заедно нерезектабилна и рецидивираща болест.<sup>1</sup> Хирургичната литература се опитва да дефинира олигорецидивен ХК с цел прилагане на операция или друго локално лечение.

Ретроспективно японско проучване използва анализ за оценка на склонност (PSA), за да открие критерии (рецидив в един орган, три метастатични лезии, един късен рецидив) с полза за обща преживяемост (ОП).<sup>2</sup> Поради прилагане на множество локорегионални методи (операция, радиофреквентна аблация, трансартериална хемоемболизация, радиохирургия,

протонна терапия) броят на пациенти за оценка на всеки отделен метод е малък. Липсват сравнителни данни за отделни локорегионални методи, а общите резултати показват, че обемът на рецидив под 50 cc и време между хирургия и рецидив (над 12 месеца) са фактори за удължена ОП. Заключение е, че добавяне на локорегионални методи повишава онкологичните резултати, въпреки липсата на данни от доказателствената медицина. Мнението на авторите е, че при рецидивиращ ХК радиохирургията е нискокотичен метод в сравнение с другите локорегионални методи.

Ролята на протонната терапия при рецидивен ХК също не се обсъжда отделно в литературата, тъй като проучванията включват както иноперабилни, така и рецидивиращи карциноми.<sup>3</sup>



### РІСО 2.

Липсват специални систематични прегледи и/или метаанализи за олигометастатична болест при ХК. В ретроспективен анализ 51 пациенти с една до пет метастази получават единична доза SBRT (5x Gy) до биологично ефективна доза от поне 40 Gy.<sup>2</sup> Първичният тумор е интрахепатален ХК (35%), екстрахепатален ХК (31%) и аденокарцином на жлъчен мехур (14%). Общо 21 болни са лекувани за чернодробни метастази, 17 – за лимфни метастази, 5 – за белодробни метастази и 4 – за рецидиви около билиарния тракт. След средно проследяване от 14 месеца средната ОП е 13.7 месеца, а едно- и 2-годишната ОП е съотв. 58% и 41%. Лимфните и белодробните метастази имат най-дълъг локален контрол ( $p < 0.001$ ) – средно от 26.8 месеца, като при интрахепатален ХК той е най-дълъг ( $p = 0.036$ ). Средната преживяемост без далечни метастази е 11 месеца със стойности за едно- и 2-годишна преживяемост съотв. 48% и 27.8%. От всички третирани случаи

10 пациенти са с токсичност *степен 1-2* и двама са с остра билиарна обструкция *степен 3*. Авторите заключават, че при претретирани пациенти с олигометастатичен ХК прилагане на SBRT е поносим и удачен метод, който при всички случаи повишава преживяемост без далечни метастази.

Във фаза II проучване SABR-COMET методът показва повишаване на ОП без влошаване на качеството на живота, когато SBRT се добавя към стандартно лечение при пациенти с една до пет метастази в различни онкологични локализации.<sup>3</sup> Проспективно мултицентрово изследване от 17 центъра в Англия показва полза от SBRT за ОП и това доведе до регистрация на метода при олигометастатична болест от Националната здравна система на Англия през март 2020 г., независимо от основната локализация.<sup>6</sup> В препоръки на различни научни дружества в Европа е посочено, че SBRT при олигометастатична болест на ХК е ефективно и безопасно консолидиращо лечение, заедно със системно лечение, включително и имунотерапия.<sup>7</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

### РІСО 1

При пациенти с рецидивиращ холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат приложение на екстракраниална радиохирургия (SBRT) заедно с други локални подходи, като нискотоксичен метод с цел повишаване на онкологичните резултати [много ниско качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 2**

При пациенти с олигометастатичен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат екстракраниална радиохирургия (SBRT), добавена към системно антитуморно лечение [ниско качество на доказателства].



- *В България има възможност и експертиза за провеждане на екстракраниална радиохирургия (SBRT) като ефективен и безопасен подход за лечение на олигометастатична болест.*
- *Препоръчват се дози от 24–60 Gy в 1–6 фракции, като принцип на избор за доза и фракция са обем и близост на таргетната зона до високочувствителни органи под риск – стомах, тънки черва, черен дроб, бъбреци.*
- *Прилагане на радиохирургия в хода на системна имунотерапия следва да се осъществява с повишено внимание до получаване на доказателства за безопасност.*

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Lee J, Yoon WS, Koom WS, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for unresectable or recurrent cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Strahlenther Onkol* 2019; 19: 93-102. doi: 10.1007/s00066-018-1367-2
2. Franzese C, Bonu ML, Comito T, et al. Stereotactic body radiotherapy in the management of oligometastatic and recurrent biliary tract cancer: Single-institution analysis of outcome and toxicity. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 2289-2297 doi: 10.1007/s00432-020-03285-9
3. Smart AC, Goyal L, Horick N, et al. Hypofractionated radiation therapy for unresectable/locally recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1122-1129. doi: 10.1245/s10434-019-08142-9
4. Olson R, Senan S, Harrow S, et al. Quality of life outcomes after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) versus standard of care treatments in the oligometastatic setting: A secondary analysis of the SABR-COMET randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: P943-947. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.041
5. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: A prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 98-106. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30537-4
6. Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2024; 73: 16-46. doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330029
7. Gomez-Espana MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer. *Clin Translat Oncol* 2021; 23: 988-1000. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>

## 7 Локални лечебни подходи



## 7. 1. АБЛАТИВНА ТЕРАПИЯ

*Петко КАРАГЪЗОВ*

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

**PICO 1.** При неоперабилен перихилусен (пХК) и дистален (дХК) холангиокарцином ендобилиарна радиофреквентна аблация (РФА), последвана от стентирание, сравнена със самостоятелно стентирание, демонстрира ли предимства по отношение проходимост на стентове и преживяемост?

**PICO 2.** При неоперабилен пХК и дХК фотодинамична терапия (ФДТ), сравнена с РФА и самостоятелно стентирание, демонстрира ли предимства за преживяемост и смъртност?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### **PICO 1.**

В систематичен преглед и метаанализ, публикуван през 2018 г. с 9 проучвания и 505 пациенти, средната разлика в проходимостта на стентовете е 50.6 дни (95%CI 32.83-68.48;  $I^2 = 79\%$ ) в полза на пациенти, получили РФА.<sup>1</sup> Данните демонстрират подобрена преживяемост на болни, третирани с РФА (HR 1.395; 95%CI 1.145-1.7,  $p < 0.001$ ). Средната преживяемост е по-до-

бра в третираната група (285 дни) (95%CI 270-309) в сравнение с контролна група (248 дни) (95%CI 188-272,  $p < 0.001$ ). Приложение на РФА е свързано с повишен риск от постпроцедурна коремна болка (31% срещу 20%,  $p = 0.003$ ). Липсва разлика за риск от холангит, остър холецистит или хемобилия. Данните са ограничени, базирани само на наблюдателни проучвания. Заключението на авторите е, че РФА е безопасна техника, корелира с

подобрана проходимост на стентовете и може би е свързана с подобрена преживяемост.

В друг систематичен преглед с метаанализ от 2023 г. са включени 15 проучвания (6 рандомизирани и 9 обсервационни) с 1815 пациенти: 701 с РФА плюс стент и 1114 само със стентирание.<sup>2</sup> Разликата в преживяемостта е 2.88 месеца (95%CI 1.78-3.97), а средна разлика в проходимостта на стентовете е 2.11 месеца (95%CI 0.91-3.30;  $I^2 = 84\%$ ). Разликата в преживяемостта при пациенти с дХК е 4.19 месеца (95%CI 3.57-4.82;  $I^2 = 0\%$ ). Заключение е, че РФА корелира с повишена преживяемост и подобрена проходимост на стентовете.

Систематичен преглед с метаанализ от 2024 г. включва 6 рандомизирани контролирани проучвания с 439 пациенти и демонстрира подобрена преживяемост при случаи с РФА плюс стентирание в сравнение с тези със самостоятелно стентирание – средно 85.8 дни (95%CI 35.02-136.58;  $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.00009$ ).<sup>3</sup> Средната разлика в продължителността на проходимост на стентовете е 22.25 дни (95%CI 17.38-61.87,  $I^2 = 97\%$ ,  $p = 0.27$ ). Липсва разлика в усложненията между двете групи ( $p > 0.05$ ). При субгрупов анализ се доказва подобро време на проходимост на стентовете при пациенти с ХК, получили РФА плюс стентирание, в сравнение с тези със самостоятелно стентирание – MD 56.73 дни (95%CI 50.11- 103.34;  $I^2 = 67\%$ ,  $p < 0.001$ ) и обща преживяемост (ОП) – MD 83.14 (95%CI 29.52-136.77;  $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.001$ ). При

хилусни стенози проходимостта на стентовете е подобрена при пациенти с РФА плюс стентирание, сравнено със самостоятелно стентирание – MD 83.71 дни (95%CI 24.85-142.56;  $I^2 = 84\%$ ,  $p = 0.01$ ). Заключение е потвърждава подобрена преживяемост при пациенти с аблация и стентирание и доказва подобрена проходимост на стентовете при хилусна стеноза и ХК.<sup>3</sup>

Пореден систематичен преглед и метаанализ обобщава резултати от 8 проучвания (3 рандомизирани контролирани и 5 нерандомизирани) с общо 420 пациенти с нерезектабилен дХК.<sup>4</sup> Общата преживяемост е по-висока при пациенти, третирани с ендобилиарна РФА, сравнено със самостоятелно стентирание (HR 0.47; 95%CI 0.34-0.64,  $I^2 = 47\%$ ,  $p = 0.09$ ), но не се установява статистически значима разлика във времето на проходимост на стентовете (HR 0.79; 95%CI 0.57- 1.09;  $I^2 = 7\%$ ,  $p = 0.36$ ). Заключение е, че РФА със стентирание корелира с подобрена преживяемост в сравнение със самостоятелно стентирание при пациенти с ХК.<sup>4</sup>

Друг систематичен и метаанализ от 2023 г., включващ 11 проучвания (4 рандомизирани контролирани и 7 обсервационни), доказва разлика в преживяемостта с предимство при пациенти, лекувани с РФА, последвана от стентирание (HR 0.65; 95%CI 0.58-0.73;  $I^2 = 40\%$ ).<sup>5</sup> Не се установява статистически значима разлика във времето на проходимост на стентовете или в честотата на поява на усложнения (HR 1.04; 95%CI 0.84-1.29,  $I^2 = 46\%$ ; OR 1.41, 95%CI 1.02-1.96,  $I^2 = 29\%$ ). Заключение е, че РФА осигурява

гурява подобрена преживяемост без покачване на риска от усложнения.<sup>5</sup>

Метаанализ, обобщаващ резултати от 19 проучвания с 1946 пациенти от 2022 г., също доказва подобрена преживяемост и подобрена проходимост на стентовете при случаи с малигна билиарна обструкция, лекувани с РФА и стентирание, спрямо тези със самостоятелно стентирание.<sup>6</sup> Сравнена със самостоятелно стентирание, комбинацията от РФА и стентирание е свързана с по-добра ОП (HR 0.55; 95%CI 0.48-0.63,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 75\%$ ), по-дълга средна преживяемост (SMD 2.20; 95%CI 1.17-3.22,  $p < 0.0001$ ), по-дълга средна проходимост на стентовете (SMD 1.37; 95%CI 0.47-2.26,  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 75\%$ ) и по-висок процент на проходимост на стентовете на 6-ти месец (OR 2.82; 95%CI 1.54-5.18,  $p = 0.0008$ ,  $I^2 = 50\%$ ). Двете интервенции имат сходна честота на постоперативна коремна болка (OR 1.29; 95%CI 0.94-1.78,  $p = 0.11$ ), леко кървене (OR 1.28; 95%CI 0.65-2.54,  $p = 0.48$ ), холангит (OR 1.09; 95%CI 0.76-1.55,  $p = 0.65$ ) и панкреатит (OR 1.39; 95%CI 0.82-2.38,  $p = 0.22$ ).

**PICO 2.**

Систематичен преглед и метаанализ от 2022 г. сравнява ФДТ с РФА плюс стентирание като палиативна терапия при пациенти с нерезектабилен ДХК.<sup>7</sup> Включени са 55 проучвания с общо 2146 пациенти. От тях 1149 случая са лекувани с ФДТ (33 проучвания), 545 – с РФА (22 проучвания) и 452 са стентирани без друго лечение. Преживяемостта с ФДТ, РФА и самостоятелно стентирание е съотв. 11.9 (95%CI 10.7-13.1), 8.1 (95%CI 6.4-9.9) и 6.7 (95%CI 4.9-8.4) месеца. Времето на запазена проходимост на стентовете при ФДТ, РФА и самостоятелно стентирание е съотв. 6.1 (95%CI 4.2-8), 5.5 (95%CI 4.2-6.7) и 4.7 (95%CI 2.6-6.7) месеца. Тридесетдневната смъртност при ФДТ е 3.3% (95%CI 1.6-6.7), при РФА – 7% (95%CI 4.1-11.7) и 4.9% при самостоятелно стентирание (95%CI 1.7-13.1). Заключениеето на авторите е, че ФДТ демонстрира предимство по отношение на ОП и 30-дневна смъртност пред РФА и самостоятелно стентирание.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**PICO 1**

При неоперабилен перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите трябва да предпочитат ендобилиарна радиофреквентна аблация, последвана от стентирание, пред самостоятелно стентирание поради подобрена преживяемост и проходимост на стента [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 2**

При неоперабилен перихилусен и дистален холангиокарцином клиницистите биха могли да предпочетат фотодинамична терапия пред ендобилиарна радиофреквентна аблация и самостоятелно стентиране поради подобрена обща преживяемост и тридесетдневна смъртност [умерено качество на доказателства].



- **Ендобилиарна радиофреквентна аблация трябва да влиза в съображение в лечебната стратегия при неоперабилен екстрахепатален холангиокарцином.**
- **За ендобилиарна радиофреквентна аблация се предпочитат съвременни системи с температурен контрол, осигуряващи прецизна термодеструкция на тумора и минимален риск от усложнения.**

**ИЗТОЧНИЦИ**

1. Sofi AA, Khan MA, Das A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87 (4): 944- 951.e1. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.029.
2. Khizar H, Hu Y, Wu Y, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation plus stent versus stent-alone treatments for malignant biliary strictures: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2023; 57 (4): 335-345. doi: 10.1097/MCG.0000000000001810.
3. de Oliveira Veras M, de Moura DTH, McCarty TR, et al. Intraductal radiofrequency ablation plus biliary stent versus stent alone for malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2024; 12 (1): E23-E33. doi: 10.1055/a-2204-8316.
4. Cha BH, Jang MJ, Lee SH. Survival benefit of intraductal radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: A systematic review with meta-analysis. *Clin Endosc* 2021; 54 (1): 100-106. doi: 10.5946/ce.2020.254.
5. Liu C, Dong J, Liu Y, et al. Is endoscopic radiofrequency ablation plus stent placement superior to stent placement alone for the treatment of malignant biliary obstruction? A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2023; 51 (12): 3000605231220825. doi: 10.1177/03000605231220825.
6. Song S, Jin H, Cheng Q, et al. Local palliative therapies for unresectable malignant biliary obstruction: Radiofrequency ablation combined with stent or biliary stent alone? An updated meta-analysis of nineteen trials. *Surg Endosc* 2022; 36 (8): 5559-5570. doi: 10.1007/s00464-022-09181-2.
7. Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021; 56 (2): e153-e160. doi: 10.1097/MCG.0000000000001524.



## 7. 2. РЕГИОНАЛНА ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Александър ЮЛИЯНОВ, Азизе САРОГЛУ

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

**PICO 1.** При интрахепатален холангиокарцином (иХК) прилагане на трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ), сравнена със стандартно поведение, демонстрира ли полза за обща преживяемост (ОП)?

**PICO 2.** При нерезектабилен иХК прилагане на интраартериална химиотерапия чрез имплантируема помпа (НАИР), сравнена със стандартно поведение, демонстрира ли полза за онкологични резултати?

**PICO 3.** При нерезектабилен/метастатичен иХК добавяне на интраартериална химиотерапия към системно лечение демонстрира ли полза за онкологични резултати?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

#### PICO 1.

Метаанализ на *Lu et al.* на 11 проучвания, включващи 2036 пациенти, установява сигнификантно удължена ОП при всички пациенти с приложена ТАСЕ ( $p < 0.05$ ,  $I^2 = 86\%$ ).<sup>1</sup> Последващ субгрупов анализ потвърждава статистически значимо удължаване на ОП при прилагане на ТАСЕ в адювантен аспект след хирургична резекция ( $p < 0.05$ ,  $I^2 = 42\%$ ), както и в палиативен аспект при нерезектабилност ( $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Не се регистрира подобряване на преживяемост без болест (ПББ) и преживяемост без далечни метастази (ПБДМ) ( $p = 0.87$ ).

В друг систематичен преглед с метаанализ *Wang et al.* също установяват удължаване на ОП след адювантна ТАСЕ (HR 0.68; 95%CI 0.50-0.87,  $I^2 = 83\%$ ).<sup>2</sup> Подобни данни предоставят и *Liu et al.* в метаанализ за ефекта на ТАСЕ върху подобряване на ОП (HR 0.59; 95%CI 0.48-0.73,  $I^2 = 0\%$ ) в адювантен аспект.<sup>3</sup>

#### PICO 2.

Систематичен преглед с метаанализ на 9 проучвания, включващи 154 пациенти с нерезектабилен иХК, разглежда онкологичните резултати от

прилагане на HAIP.<sup>4</sup> Авторите отчитат нива на едно-, 2-, 3- и 5-годишна ОП съответно от 86.4% ( $I^2 = 0\%$ ), 55.5% ( $I^2 = 0\%$ ), 39.5% ( $I^2 = 0\%$ ) и 9.7% ( $I^2 = 80\%$ ). Тези данни, сравнени с резултати от системно лечение на пациенти, включени в проучване Advanced Biliary Cancer (ABC), категорично демонстрират удължаване на ОП, особено предвид липса на пациенти, достигнали 3-годишна преживяемост на самостоятелно системно лечение.

**РІСО 3.**

Систематичен преглед с метаанализ на 10 ретроспективни кохортни проучвания, включващи 3791 пациенти с нерезектабилен/метастатичен

иХК, установява статистически значимо удължени ОП и преживяемост без прогресия (ПБП) при добавяне на локорегионално лечение към стандартно системно лечение (HR 0.51; 95%CI 0.41-0.64,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 78\%$ ).<sup>5</sup> Този ефект е най-отчетлив в подгрупата с добавена терапевтична модалност с интраартериална химиотерапия към стандартно системно лечение (HR 0.42; 95%CI 0.31-0.56,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Не се регистрира статистически значимо повишена честота на странични ефекти от комбинирано лечение (анемия, неутропения, тромбоцитопения, анорексия, повръщане) ( $p > 0.05$ ).

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****РІСО 1**

При пациенти с интрахепатален холангиокарцином без далечни метастази клиницистите трябва да обсъждат добавяне на TACE в терапевтичния план с цел подобряване на обща преживяемост [умерено качество на доказателства].

**СИЛНА****РІСО 3**

При нерезектабилен/метастатичен интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат добавяне на терапевтична модалност с интраартериална химиотерапия към системно лечение с цел удължаване на обща преживяемост и преживяемост без прогресия [умерено качество на доказателства].

## СЛАБА

### PICO 2

При нерезектабилен интрахепатален холангиокарцином без екстрахепатални метастази клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на интраартериална химиотерапия чрез имплантируема помпа с цел удължаване на обща преживяемост [умерено качество на доказателства].



При всички пациенти с интрахепатален холангиокарцином клиницистите трябва да обсъждат потенциалните ползи от добавяне в терапевтичния план на лечебна модалност с интраартериално прилагане на химиотерапевтик, независимо от терапевтичния контекст – неoadювантен, конвертиращ, адювантен или палиативен.

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Lv TR, Hu HJ, Liu F, et al. The effect of transarterial chemoembolization in the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. A systematic review and metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 956e966. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.01.009>
2. Wang L, Wen X, Zhuang L, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2022; 31: 215-222. <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-4207>
3. Liu JB, Chu KJ, Ling CC, et al. Prognosis for intrahepatic cholangiocarcinoma patients treated with postoperative adjuvant transcatheter hepatic artery chemoembolization. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100612. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2020.100612>
4. Holster JJ, Hassnaoui ME, Franssen S, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5528-5538. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11439-x>
5. Zhang M, Qi W, Qui X, et al. Locoregional therapy combined with systemic therapy (LRT+ST) for unresectable and metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol* 2023; 57: 419-429. doi: 10.2478/raon-2023-0059



8

## Най-добри поддържащи грижи



8

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

### 8. 1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*Радослав МАНГАДЖИЕВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с неоперабилен холангиокарцином (ХК) и обструктивен иктер фотодинамична терапия (ФДТ) плюс билиарно стентирание (БС), сравнени със самостоятелно билиарно стентирание, демонстрира ли превъзходство по отношение на билиарна декомпресия и преживяемост?

**PICO 2.** При пациенти с неоперабилен ХК и обструктивен иктер ендоскопска радиочестотна аблация (ЕРФА) с поставяне на стент, сравнени със самостоятелно стентирание, перкутанна РФА (ПРФА) с билиарно стентирание или с ФДТ с билиарно стентирание, демонстрира ли превъзходство за преживяемост, проходимост на стента и нежелани събития?

**PICO 3.** При пациенти с неоперабилен ХК и обструктивен иктер (ОИ) интралуминална брахитерапия (ИЛБТ), сравнена със самостоятелен стент, демонстрира ли предимство по отношение на преживяемост, проходимост на стента и странични ефекти?

**PICO 4.** При пациенти с нерезектабилен или метастатичен ХК акупунктура, сравнена с конвенционално обезболяване, демонстрира ли предимство за контрол на болка?

**PICO 5.** При пациенти с нерезектабилен или метастатичен ХК с холестатичен пруритус (ХП) прилагане на експериментални неинвазивни методи, сравнени с традиционни терапевтични средства, демонстрират ли полза за качество на живот (КнЖ)?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

### РИСО 1.

Систематичен преглед и метаанализ обобщава клинични данни от ФДТ при неоперабилен ХК.<sup>1</sup> Включените проучвания сравняват резултати с ФДТ плюс БС (ФДТ група) срещу самостоятелно БС (БС група) при палиация на неоперабилен ХК. Хетерогенността между проучванията е оценена с помощта на  $I^2$  статистика. В анализа са въведени 10 проучвания ( $n = 402$ ), които отговарят на критериите за включване. Показателят  $p$  за  $\chi^2$  хетерогенност на всички обобщени оценки за точността е  $> 0.10$ . Обобщеното съотношение на шансовете (HR) за успешен жлъчен дренаж (снижение на ниво на серумен билирубин  $> 50\%$  в рамките на 7 дни след стентиране) в групата с ФДТ срещу БС е 4.39 (95%CI 2.35-8.19). Периодът на преживяемост в групите ФДТ и БС е съотв. 413.04 (95%CI 349.54-476.54) и 183.41 (95%CI 136.81-230.02) дни. Промяната в резултатите на пърформанс статус (PS) по *Karnofsky* след интервенцията в групите с ФДТ и БС е съотв. +6.99 (95%CI 4.15-9.82) и -3.93 (95%CI -8.63-0.77). Показателят HR за постинтервенционен холангит в групата с ФДТ срещу БС е 0.57 (95%CI 0.35-0.94). В групата с ФДТ 10.51% (95%CI 6.94-14.72) се регистрират реакции на фоточувствителност, които са самоограничаващи се. Подгрупов анализ на проспективните проучвания показва подобни резултати, с изключение на това, че честотата на холангит е сравнима и в двете групи. Авторите заключават, че при облек-

чаване на неоперабилен ХК приложение на ФДТ достоверно превъзхожда самостоятелно БС и трябва да се използва като допълнение към БС при тези пациенти.

Друг систематичен преглед с метаанализ на проспективни проучвания сравняват БС плюс ФДТ срещу самостоятелно БС само за ХК.<sup>2</sup> Разгледани са преживяемост, качество на живот (използвайки PS по *Karnofsky*) и нива на серумен билирубин. Шест проучвания, които отговарят на критериите за включване с общо 170 участници, получават ФДТ, а 157 са само с БС. Приложение на ФДТ корелира със статистически значимо увеличение на преживяемостта (WMD 265 дни; 95%CI 154-376,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 65\%$ ), подобрение в резултатите за PS по *Karnofsky* (WMD 7.74; 95%CI 3.73-11.76,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 14\%$ ) и тенденция за снижение на серумния билирубин (WMD -2.92 mg/dL; 95%CI -7.54 – 1.71,  $p = 0.22$ ,  $I^2 = 94\%$ ). Общият процент на събития с билиарен сепсис е 15% и е сходен между ФДТ и контролните групи. Заключение на авторите е, че палиативното лечение на ХК с ФДТ е свързано с повишена полза за преживяемост, подобрен жлъчен дренаж и качество на живот, но качеството на тези доказателства е ниско.

В систематичен преглед с метаанализ от 2023 г. са претърсени база данни до юли 2020 г. и са идентифицирани проучвания, които съобщават за ФДТ и радиофреквентна аблация (РФА).<sup>3</sup> Изчислени са сборни проценти на



преживяемост, проходимост на стента, 30- и 90-дневна смъртност и нежелани реакции. Хетерогенността на изследването е оценена с помощта на  $I^2$  и 95%CI. Включени са 55 проучвания с 2146 пациенти. Общо 1149 пациенти са третирани с ФДТ (33 проучвания), 545 – с РФА (22 проучвания) и 452 – със самостоятелен стент. Общият процент на преживяемост с ФДТ, РФА и самостоятелен стент е съотв. 11.9 (95%CI 10.7-13.1), 8.1 (95%CI 6.4-9.9) и 6.7 (95%CI 4.9-8.4) месеца. Общото време на проходимост на стента с ФДТ, РФА и самостоятелен стент е съотв. 6.1 (95%CI 4.2-8), 5.5 (95%CI 4.2-6.7) и 4.7 (95%CI 2.6-6.7) месеца. Общият процент на 30-дневна смъртност с ФДТ е 3.3% (95%CI 1.6-6.7), с РФА е 7% (95%CI 4.1-11.7) и със самостоятелен стент е 4.9% (95%CI 1.7-13.1). Общият процент на 90-дневна смъртност с ФДТ е 10.4% (95%CI 5.4-19.2), а с РФА е 16.3% (95%CI 8.7-28.6). Авторите заключават, че ФДТ демонстрира по-добра обща преживяемост (ОП) и 30-дневна смъртност от РФА и/или палиация със самостоятелен стент.

#### **PICO 2.**

В метаанализ е извършен цялостен преглед на литературата от януари 2011 г. до декември 2020 г., сравняващ резултати от преживяемост при пациенти, подложени на РФА със стентирание, самостоятелно жлъчно стентирание, ПРФА със стентирание и ФДТ със стентирание за неоперабилен ХК.<sup>4</sup> Данни от 4 проучвания демонстрират обобщена средна преживяемост в полза на ЕРФА в сравнение със самостоятелно стентирание ( $12.0 \pm 0.9$  срещу

$6.8 \pm 0.3$  месеца,  $p < 0.001$ ) и статистически подобро средно време на преживяемост (13 срещу 8 месеца,  $p < 0.001$ ). Както групите с ЕРФА със стентирание, така и ПРФА със стентирание демонстрират статистическо превъзходство пред самостоятелно билиарно стентирание (съотв.  $p < 0.001$  и  $p = 0.004$ ). Въпреки това, когато се сравнява ЕРФА с ПРФА, сборните данни показват по-висока обща средна преживяемост в кохортата на ЕРФА със стентирание в сравнение с ПРФА със стентирание ( $12.0 \pm 0.9$  срещу  $8.1 \pm 2.1$  месеца,  $p < 0.0001$ ). Данни от 2 проучвания демонстрират сборна средна преживяемост в полза на ЕРФА със стентирание в сравнение с ФДТ със стентирание (11.3 срещу 8.5 месеца,  $p = 0.02$ ). Въпреки че са необходими допълнителни проспективни рандомизирани проучвания за оценка на ефикасността на ЕРФА, авторите заключават, че тази техника предлага на ендоскопистите разумен палиативен метод за лечение на пациенти с неоперабилен ХК, което води до по-дълга преживяемост в сравнение със самостоятелно билиарно стентирание, ПРФА с билиарно стентирание и ФДТ с билиарно стентирание, включително и с приемлив профил на нежелани събития.

В друг метаанализ са включени само проучвания, сравняващи преживяемост след РФА плюс поставяне на стент срещу самостоятелно стентирание.<sup>5</sup> Въведени са несравнителни или сравнителни проучвания, описващи само проходимост на стента. В общо 9 проучвания 217 пациенти с перихилусен ХК са подложени на РФА плюс поставяне на стент и 294 пациен-

ти – на самостоятелно стентиране. Директно сравнение между двете групи показва достоверно по-дълга ОП при лечение с РФА плюс стентиране (HR 0.65; 95%CI 0.50-0.84,  $I^2 = 38\%$ ). При включване на всички проучвания, отговарящи на условията, лечението с РФА плюс стент показва ОП от 9.5 месеца (95%CI 6.3-12.6), докато преживяемостта при лечение със самостоятелен стент е 7.0 месеца (95%CI 5.7-8.2). Поради хетерогенност на данните не може да се извърши обобщен анализ за проходимост на стента или за усложнения. Заключениеето на авторите е, че РФА плюс поставяне на стент демонстрира обещаващ потенциал за удължаване на преживяемостта.

Трети метаанализ оценява въздействие на РФА върху ОП и проходимост на стента сред пациенти с неоперабилен ХК.<sup>6</sup> Извършено е цялостно търсене на електронни база данни за рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи РФА плюс билиарен стент срещу самостоятелно стентиране. Оценените резултати включват ОП, проходимост на стента и нежелани събития със средна разлика (MD), изчислена от сборни пропорции. Извършени са анализи на подгрупи за хилусни стриктури и ХК. Включени са 6 рандомизирани контролирани проучвания с 439 пациенти и резултатите демонстрират подобрена преживяемост при пациенти, получили РФА плюс стентиране (MD 85.80 дни; 95%CI 35.02- 136.58,  $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.0009$ ). Обобщената MD за обща проходимост на стента е 22.25 дни (95%CI 17.38-61.87,  $I^2 = 97\%$ ,  $p = 0.27$ ). Липсва разлика в страничните ефекти между РФА

плюс стент срещу самостоятелно стентиране ( $p > 0.05$ ). При подгрупов анализ популацията с РФА плюс стент корелира с подобрена проходимост на стента (MD 76.73 дни; 95%CI 50.11-103.34,  $I^2 = 67\%$ ,  $p < 0.01$ ) и ОП (MD 83.14; 95%CI 29.52-136.77,  $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.01$ ). За хилусни стриктури проходимостта на стента е подобрена при пациенти с РФА плюс стент (MD 83.71 дни; 95%CI 24.85-142.56,  $I^2 = 84\%$ ,  $p < 0.01$ ). Авторите заключават, че РФА плюс стентиране подобрява ОП при лечение на малигна билиарна обструкция в сравнение със самостоятелно стентиране и удължава проходимостта на стента при хилусни стриктури при сходни нива на странични ефекти.

### **РИСО 3.**

Метаанализ сравнява ИЛБТ срещу самостоятелно стентиране при ОИ.<sup>7</sup> Включени са 12 проучвания с 641 пациенти, които сравняват ИЛБТ срещу самостоятелен стент. Общо 340 участници са лекувани с ИЛБТ, а останалите 301 са третирани със самостоятелен билиарен стент (група стентове). Резултатите показват, че ИЛБТ корелира с по-нисък риск от оклузия на стент (OR 0.19; 95%CI 0.13-0.28,  $p < 0.00001$ ) и по-добра средна преживяемост (MD 3.15; 95%CI 2.64- 3.66,  $p < 0.00001$ ) в сравнение със самостоятелен стент. Въпреки това, двете групи са сходни по брой усложнения (OR 0.84; 95%CI 0.45-1.56,  $p = 0.578$ ), понижено ниво на общ серумен билирубин след лечение (MD 22.71; 95%CI -7.24-52.65,  $p = 0.14$ ), намалено ниво на директен серумен билирубин след лечение (MD -3.67; 95%CI -14.09-6.75,  $p = 0.49$ ), на-

малено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT) след лечение (MD 21.09; 95%CI -5.09-47.28,  $p = 0.11$ ) и намалено ниво на аспартат аминотрансфераза (AST) след лечение (MD 20.86; 95%CI -45.86-87.58,  $p = 0.54$ ). Авторите заключават, че ИЛБТ е достоверно по-добър от самостоятелно стентирание по отношение на оклузия на стента и средна преживяемост, със сравними резултати по отношение на усложнения и снижение след лечение на серумните нива на общ и директен билирубин, ALT и AST, следователно може да се приеме за предпочитана техника при ОИ.

#### РІСО 4.

Метаанализ на 8 рандомизирани контролирани проучвания анализира акупунктура като основна интервенция за лечение на болката.<sup>8</sup> Две рандомизирани контролирани проучвания изследват ефективната честота след лечение. Поради значителна хетерогенност е използван модел на случаен ефект ( $p = 0.13$ ,  $I^2 = 56\%$ ). Метаанализът показва, че ефективността е по-висока в групата с акупунктура срещу група със западна медицина, но разликата не достига статистическа значимост (OR 1.77; 95%CI 0.22-14.11,  $p = 0.59$ ). Две рандомизирани контролирани проучвания изследват време до облекчаване на болката; поради ниска хетерогенност е използван модел с фиксиран ефект ( $p = 0.39$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Метаанализът показва достоверна разлика между групите във времето до облекчаване на болката, което е в полза на акупунктура (MD -21.14; 95%CI -25.22 – -17.07,  $p < 0.00001$ ). Две

рандомизирани контролирани проучвания изследват продължителност на облекчаване на болката; поради значителна хетерогенност е използван модел на случаен ефект ( $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 99\%$ ). Метаанализът показва, че акупунктурата удължава продължителността на облекчаване на болката в сравнение със западната медицина, но без статистическа значимост (MD 11.62; 95%CI -5.27-28.50,  $p = 0.18$ ). Освен това, акупунктурата действа бързо, удължава облекчението и предотвратява рецидив. Честотата на нежелани реакции също е достоверно по-ниска от тази на западната медицина. Не се наблюдава значима разлика в оценката на визуалната аналогова скала между акупунктура и западна медицина. Авторите заключават, че акупунктурата облекчава болката и може да се използва като допълнителна и алтернативна терапия на лечението с лекарства. Съществуващите научни доказателства все още не са обективни или изчерпателни и са необходими по-строги клинични изпитвания за валидиране на резултатите.

Друг метаанализ сравнява ефективност на различни акупунктурни методи за облекчаване на болката.<sup>9</sup> Извлечени са резултати от 8 база данни (Cochrane, PubMed, EMBASE, Medline, CNKI, CBM, Chongqing VIP и Wan Fang Database) до март 2021 г. Общо 8 рандомизирани контролирани проучвания са включени в мрежови метаанализ, обхващайки пет лечения и 734 пациенти. Повечето опити са фокусирани върху краткосрочни ефекти и много от тях са класифицирани като такива с лошо качество и с висок риск от отклонения, обикновено

свързани с липса на заслепяване ( $\text{Chi}^2 = 2.23$ ,  $\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0.1351$ ). Резултатът за вероятността една интервенция да е най-доброто лечение е както следва: тройна пункция и акупунктура с оставаща игла (88.8%) > акупунктура на Tian Yuan (84.8%) > блокова акупунктура (45.0%) > акупунктура на китка и глезен (17.7%) > тристепенна аналгетична стълба (14.1%). Резултатите от лечението показват, че четири интервенции, включително акупунктура на китка и глезен, тройна пункция и акупунктура с оставаща игла, акупунктура на Tian Yuan и блокова акупунктура, водят до статистически значимо намаляване на болката срещу терапия с тристепенна аналгетична стълба. Показателят AUC от сортиране на класирането показва, че тройната пункция и оставащата акупунктура с игла имат относително висок ефективен процент. Авторите заключават, че общата ефективност на тройната пункция и акупунктура с оставаща игла е по-добра от другите терапии.

#### **PICO 5.**

Сърбежът е симптом при холестаза, който може да наруши свързаното със здравето КнЖ. Въпреки терапията, основана на доказателства, овладяването на ХП остава предизвикателство, което прави необходимостта от по-нови, по-ефективни терапевтични средства по-очевидна.

Систематичен преглед събира източници до март 2023 г. в MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Scopus, ClinicalTrial.gov и др., включително фармацевтични уеб страници и материали от конференции, публикувани на англий-

ски, които съобщават за интервенции при ХП.<sup>10</sup> От 3293 скринирани статии 92 проучвания отговарят на изисквания за включване в качествения синтез. Резултатите показват, че КнЖ на някои пациенти се подобрява със стандартна терапия, базирана на доказателства, докато други, особено тези с тежък и рефрактерен ХП, често изискват преминаване към или добавяне на експериментална неинвазивна (напр. *ondansetron*) или екстракорпорална чернодробна поддръжка. В допълнение, проучвания, изследващи по-нов клас лекарства, като инхибитор на транспортера на жлъчна киселина в илеум (IBATi), демонстрират ефективност чрез намаляване на серумната жлъчна киселина и облекчаване на ХП с трайно подобрение, отбелязано при пациенти с наследствени холестазни нарушения в детска възраст (прогресивна фамилна интрахепатална холестаза и синдром на *Alagille*). Авторите заключават, че проучването консолидира данни за ефикасност на подходи, базирани на съществуващи препоръки, и по-нови терапии за ХП. Въпреки че първоначалните констатации са обещаващи, ще са необходими допълнителни клинични изпитвания, за да се определи пълната степен на ефикасност и потенциална употреба на IBATi.

Друго проучване изследва ефикасност на перорален *naltrexone* (антагонист на опиоидния рецептор, намаляващ централния опиоидергичен тонус) за лечение на ХП.<sup>11</sup> В анализа са включени 13 публикации, вклю-

чително 3 рандомизирани контролирани проучвания, едно контролирано клинично изпитване, едно отворено пилотно проучване, 7 доклада за случаи и един ретроспективен преглед на бележки. Всички проучвания показват, че *naltrexone* е ефективен за облекчаване на сърбеж. Във всичките 5 проучвания, включени в статистически анализ, *naltrexone* достоверно намалява сърбежа в сравнение с изходното ниво. При 37% от пациентите се съобщава за странични ефекти, по-специално реакции от типа на отнемане на опиоиди и засилване на предишна болка. Заключениеето на авторите е, че пероралната терапия с *naltrexone* помага за облекчаване на ХП и въпреки че трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, използващи екзогенни опиоиди за аналгезия, може да се има предвид при лечение на рефрактерен сърбеж при авансирал стадий на чернодробно заболяване.

Трето проучване прави преглед на налични лечения за пруритус, свързан с жълтеница, в MEDLINE, PubMed, EMBASE и Clinicaltrials.gov.<sup>12</sup> Последните постижения в разбирането на периферната анатомия на предаването на сърбежа дефинират “cowhage”-стимулиран (тропическо растение с шипове, “кадифен боб”, подтискащо нехистаминовия сърбеж) и хистамин-стимулиран път на усещане, предавано централно през контралатералния спиноталамичен тракт. Централно невроните, стимулирани от “cowhage” и хистамин, завършват широко в таламуса и сензомоторния кортекс. Настоящите насоки за лечение на сърбеж при жълтеница препоръчват първоначално лечение с жлъчен дренаж, когато е възможно, и медицинско лечение с *ursodeoxycholic acid*, последвано от *holestyramine*, *rifampicin*, *naltrexone* и *sertaline*. Освен жлъчен дренаж, нито едно лечение не се е оказало универсално ефективно. Фармакологичната терапия е напреднала, но остава променливо ефективна.

### РІСО 2

#### СИЛНА

При пациенти с неоперабилен холангиокарцином и обструктивен иктер клиницистите трябва да използват радиофреквентна аблация с поставяне на стент за по-дълга преживяемост при приемлив профил на безопасност [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 1**

При пациенти с неоперабилен холангиокарцином клиницистите биха могли да обсъждат фотодинамична терапия плюс билиарно стентирание за подобрена преживяемост, жлъчен дренаж и качество на живот [високо качеството на доказателства].

**PICO 3**

При пациенти с неоперабилен холангиокарцином и обструктивен иктер клиницистите биха могли да обсъждат интралуминална брахитерапия за по-добра средна преживяемост и намаляване на оклузия на стента, при сравними резултати за усложнения и снижение на нива на билирубин и трансaminaзи [умерено качество на доказателства].

**PICO 4**

При пациенти с нерезектабилен или метастатичен холангиокарцином клиницистите биха могли да използват акупунктура като допълнение и алтернатива на лекарствена терапия с цел облекчаване на болка, удължаване на облекчението и предотвратяване на рецидив на болка [високо качество на доказателства].

**PICO 5**

При неоперабилен или метастатичен холангиокарцином и холестатичен пруритус клиницистите биха могли да обсъждат пероралната терапия с *naltrexone* (с повишено внимание при пациенти, използващи екзогенни опиоиди за аналгезия) [ниско качество на доказателства].



■ **Главни проблеми на палиативното лечение на напреднал и/или метастатичен холангиокарцином са преодоляване на обструкция и решаване на дренаж на жлъчни пътища.**



- **Правилното лечение се определя от мултидисциплинарен екип, който взема предвид данни от образни изследвания, характеристики на тумора и налични ресурси в институциите.**
- **Резултатите от системно палиативно лечение могат да бъдат подобрени след адекватен билиарен дренаж.**

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with unresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (7): 1278-1288. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278
2. Leggett CL, Gorospe EC, Murad MH, et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012; 9 (3): 189-195. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.03.002
3. Mohan BP, Chandan S, Khan S, et al. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2022; 56 (2): e153-e160. doi: 10.1097/MCG.0000000000001524
4. Rebhun J, Shin CM, Siddiqui UD, Villa E. Endoscopic biliary treatment of unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis of survival outcomes and systematic review. *World J Gastrointest Endosc* 2023; 15 (3): 177-190. doi: 10.4253/wjge.v15.i3.177
5. de Jong DM, Fritzsche JA, Audhoe AS, et al. Comparison of intraductal RFA plus stent versus stent-only treatment for unresectable perihilar cholangiocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022; 14: 2079. <https://doi.org/10.3390/cancers14092079>
6. De Oliveira Veras M, De Moura DTH, McCarty TR, et al. Intraductal radiofrequency ablation plus biliary stent versus stent alone for malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2024; 12 (1): E23-E33. doi: 10.1055/a-2204-8316
7. Xu X, Li J, Wu J, et al. A systematic review and meta-analysis of intraluminal brachytherapy versus stent alone in the treatment of malignant obstructive jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41 (2): 206-217. doi: 10.1007/s00270-017-1827-6
8. Zhang X-W, Gu Y-J, Wu H-G, et al. Systematic review and meta-analysis of acupuncture for pain caused by liver cancer. *World J Traditional Chinese Medicine* 2022; 8 (3): 402-412. doi: 10.4103/2311-8571.351510
9. Mou HY, Chen J, Chen ZY, Du H. Different methods of acupuncture for relief of pain due to liver cancer: A network meta-analysis. *World J Meta-Anal* 2022; 10 (2): 52-62. doi: 10.13105/wjma.v10.i2.52
10. Ebhohon E, RT Chung. Systematic review: Efficacy of therapies for cholestatic pruritus. *Therap Adv Gastroenterol* 2023; 16: 17562848231172829. doi: 10.1177/17562848231172829
11. Murray-Brown FL. Naltrexone for cholestatic itch: A systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2021; 11 (2): 217-225. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002801
12. Bassari R, Koea J. Jaundice associated pruritus: A review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (5): 1404-1413. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1404

## 8. 2. КОНТРОЛ НА ХРАНИТЕЛЕН СТАТУС

*Николай ЙОРДАНОВ*

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

**PICO 1.** При пациенти с холангиокарцином (ХК) след хирургично лечение ниска скелетна мускулна маса (НСММ) корелира ли с по-лоша преживяемост?

**PICO 2.** При пациенти с ХК оценка на контролен хранителен статус (CONUT) притежава ли стойност на независим прогностичен фактор за преживяемост?

**PICO 3.** При пациенти с ХК определяне на предлечебен прогностичен нутритивен индекс (PNI) притежава ли прогностична стойност?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

#### **PICO 1.**

В метаанализ от 2022 г., изследващ зависимост между НСММ и преживяемост при хирургично лекувани пациенти с ХК, авторите анализират проучвания в MEDLINE, Cochrane и SCOPUS до юни 2021г.<sup>1</sup> На зададените от авторите критерии отговарят 18 проучвания, като методологичното им качество е оценено с помощта на QUADAS. Анализирани са 2929 болни, от които 1260 (43%) жени и 1669 (57%) мъже. Интрахепатален ХК е диагностициран при 1227 (41.9%) болни, екстрахепатален – при 1557 (53.2%), а при 145 (4.9%) са установени както интра-, така и екстрахепатални тумори. Результа-

тите показват, че честотата на НСММ при болни с ХК достоверно корелира с намалена преживяемост (проста и множествена регресия съотв. HR 2.44; 95%CI 2.01-2.96,  $I^2 = 48\%$  и HR 2.39; 95%CI 1.83-3.13,  $I^2 = 63\%$ ). При пациенти с екстрахепатален ХК се установява по-лоша преживяемост (проста и множествена регресия съотв. HR 2.11; 95%CI 1.39- 3.20,  $I^2 = 72\%$  и HR 2.28; 95%CI 1.41-3.70,  $I^2 = 73\%$ ). При пациенти с интрахепатален ХК наличие на НСММ предсказва намалена преживяемост (HR 2.69; 95%CI 2.24-3.24,  $I^2 = 0\%$ ). Множествен регресионен анализ е извършен на 7 проучвания (1077 болни) и НСММ корелира с намалена преживяемост (HR 2.43; 95%CI 1.73-3.41,  $I^2 =$



55%). Освен това, при пациенти с интрахепатален ХК наличие на НСММ корелира и с преживяемост без рецидив (ПБР) в 6 проучвания с 934 пациенти (HR 2.33; 95%CI 1.93-2.81), без хетерогенност ( $I^2 = 0\%$ ). Също така множествен регресионен анализ установява, че НСММ прогнозира ПБР (HR 2.23; 95%CI 1.73-2.88,  $I^2 = 0\%$ ). Заключението на авторите е, че честотата на НСММ при пациенти с ХК достига 47.91%, а саркопения е независим рисков фактор за преживяемост при пациенти както с екстрахепатален, така и с интрахепатален ХК след хирургична резекция. От друга страна, НСММ се явява и независим предиктор за ПБР при пациенти с интрахепатален ХК.

#### РІСО 2.

В метаанализ, публикуван през 2023 г., авторите изследват прогностичната стойност на оценката на контролен нутритивен статус (CONUT) при пациенти с ХК.<sup>2</sup> Включени са статии, отговарящи на зададените критерии и публикувани в PubMed, Embase и Web of Science до март 2023 г., с акцент върху ОП, ПБР и съответни клинични характеристики. Авторите анализират потенциала на CONUT като прогностичен фактор чрез оценка на HR и OR при 95%CI ( $p < 0.05$ ). Включени са общо 1409 болни от Китай и Япония, участвали в 9 проучвания. Резултатите показват, че при болни с ХК изчисленият CONUT-резултат е свързан с достоверно по-лоша ОП (HR 2.13; 95%CI 1.61-2.82,  $p < 0.0001$ , при  $I^2 = 53.6$  и  $p = 0.035$ ). За да бъде отчетена хетерогенността на показателя ОП, е извършен подгрупов анализ

според националност, размер на извадка, качество на изследване, метод на лечение, вид на тумора и гранична стойност на CONUT-резултат. Стратификация по размер на извадка показва HR 1.67 (95%CI 1.37-2.03,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) за изследване с голям размер и HR 3.23 (95%CI 2.07-5.06,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 27.3\%$ ) за изследване с малък размер. Стратификация по качество на изследването показва HR 4.08 (95%CI 2.55-6.51,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) за високо качество и HR 1.70 (95%CI 1.40-2.05,  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ ) за по-ниско качество. Авторите допускат, че източници на хетерогенност могат да бъдат различни размери на извадка и различни нива на качество на проведено изследване. Корелацията между CONUT-резултат и ПБР (HR 1.83; 95%CI 1.44-2.31,  $p < 0.0001$ ) установява липса на статистически значима хетерогенност ( $I^2 = 43.5\%$ ,  $p = 0.151$ ) и доказва достоверна корелация. След провеждане на подгрупов анализ се установява, че връзката между висок CONUT-резултат и лоша ПБР не се влияе от популация, размер на извадка, качество на изследване и вид на тумора. Въпреки това, когато се използва гранична стойност 2 за CONUT-резултат, не се установява значима корелация между висок резултат и лоша ПБР (HR 1.58; 95%CI 0.86-2.92,  $p = 0.144$ ); авторите допускат, че това може да се дължи на малкия брой проучвания, включени в подгруповия анализ. От друга страна, анализът показва, че висок CONUT-резултат е в значителна степен свързан с някои клинични характеристики на тумора, като иктер (OR 1.60; 95%CI 1.14-2.25,  $p = 0.006$ ), слабо диферен-

циран тумор (OR 1.43; 95%CI 1.03-1.99,  $p = 0.03$ ), стадий pT3 и T4 (OR 1.87; 95%CI 1.30-2.68,  $p = 0.0007$ ) и усложнения от *степен*  $\geq 3$  по класификация на *Clavien-Dindo* (OR 1.79; 95%CI 1.03-3.12,  $p = 0.04$ ). Установява се значителна корелация между висок CONUT-резултат и честота на следоперативни усложнения при болни с ХК (OR 1.79; 95%CI 1.03-3.12,  $p = 0.04$ ). Заключението на авторите е, че резултатът CONUT е надежден, прост и лесно достъпен маркер при пациенти с ХК със статут на независим прогностичен фактор за ОП и ПБР и с пряка корелация с предоперативен иктер, следоперативна диференциация на тумора, pT-стадий и усложнения.

### **РІСО 3.**

Публикации показват противоречиви резултати за връзка между прогностичния нутритивен индекс (PNI) и клиничните резултати при пациенти с ХК, поради което е извършена оценка на прогностичната стойност на показателя чрез метаанализ на публикации в PubMed, Embase, Web of Science и библиотека Cochrane.<sup>3</sup> Включени са 7 проучвания с 1608 пациенти, публи-

кувани за периода 2016-2019 г. За оценка на връзката между PNI, ОП и клинични характеристики на ХК са използвани показатели HR и OR при 95%CI. Резултатите показват, че ниски стойности на PNI преди лечение корелират с по-лоша ОП (HR 1.65; 95%CI 1.42-1.93,  $p < 0.001$ ), при липса на хетерогенност ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0.858$ ). В 4 проучвания, обхващащи 1125 болни, авторите изследват корелацията между PNI и четири клинично-патологични характеристики – пол, диференциация на тумора, T- и N-стадий. Установява се, че нисък предлечебен PNI корелира с лоша диференциация на тумора (OR 1.95; 95%CI 1.34-2.85,  $p = 0.001$ ) и с по-висок T-стадий (OR 2.51; 95%CI 1.69-3.74,  $p < 0.001$ ). Липсва достоверна връзка на PNI с пол на пациента (OR 1.06; 95%CI 0.77-1.45,  $p = 0.723$ ) и с N-стадий (OR 1.80; 95%CI 0.79-4.13,  $p = 0.163$ ). Авторите заключават, че ниски стойности на PNI са свързани в значителна степен с по-лоша прогноза за ОП, туморна диференциация и T-стадий, поради което индексът може да се прилага като независим прогностичен маркер и за идентифициране на високорискови пациенти.

## **ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

### **РІСО 1**

При пациенти с интра- и екстрахепатален холангиокарцином, обект на хирургично лечение, клиницистите трябва да определят загуба на скелетна мускулна маса като независим и достоверен предиктор за преживяемост [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

PICO 2

При пациенти с холангиокарцином клиницистите трябва да използват изчислен CONUT-резултат като достоверен прогностичен маркер за преживяемост, стратифициране на високорискови пациенти и изработване на индивидуални лечебни планове [умерено качество на доказателства].

PICO 3

При пациенти с холангиокарцином клиницистите трябва да определят предлечебен прогностичен нутритивен индекс (PNI) като достоверен прогностичен маркер за преживяемост и стратифициране на високорискови пациенти [умерено качество на доказателства].



- При пациенти с холангиокарцином с цел подобряване изхода от лечение клиницистите трябва да определят загубата на скелетна мускулна маса (саркопения) като независим предиктор за обща преживяемост и преживяемост без рецидив. Клиницистите трябва да предприемат и действия за корекция на нутритивните дефицити.
- Определянето на CONUT (контролен хранителен статус) и изчисляване на прогностичен нутритивен индекс при пациенти с холангиокарцином позволява на клиницистите да стратифицират групи със загуба на телесна маса и да прогнозират следоперативни усложнения и преживяемост.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Surov A, Pech M, Omari J, et al. Low skeletal muscle mass in cholangiocarcinoma treated by surgical resection. A meta-analysis. *HPB* 2022; 24 (7): 997-1006. doi:10.1016/j.hpb.2021.11.012
2. Jiang H, Wang Z. Prognostic role of the controlling nutritional status (CONUT) score in patients with biliary tract cancer: A meta-analysis. *Ann Med* 2023; 55: 2. doi: 10.1080/07853890.2023.2261461
3. Lv X, Zhang Z, Yuan W. Pretreatment prognostic nutritional index (PNI) as a prognostic factor in patients with biliary tract cancer: A meta-analysis. *Nutr Cancer* 2021; 73 (10): 1872-1881. doi: 10.1080/01635581.2020.1817955.1881



© Азизе Сароглу, Александър Кацаров, Александър Юлианов, Анастасия Петреска, Ася Консулова, Валерия Хаджийска, Васил Михайлов, Весела Иванова, Веселина Колева, Даниел Костов, Десислава Видева, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Иван Иванов, Ивелин Такоров, Ирена Костадинова, Калоян Йорданов, Камен Недев, Кирил Драганов, Лидия Чавдарова, Любомир Балабански, Маргарита Таушанова, Марин Пенков, Марчела Колева, Николай Белев, Николай Йорданов, Петко Карагъзов, Пламен Гецов, Радослав Костадинов, Радослав Мангалджиев, Савелина Поповска, Свитлана Бачурска, Тая Златанова, Таяна Хаджиева, Цветан Тричков, Цонка Луканова, Юлия Калчева – автори, 2024

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2024

© Арт Трейсър ООД – издател, 2024

## **КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

клинично ръководство, основано на доказателства

**BJCN 2024 Evidence Based Clinical Practice Guidelines: Cholangiocarcinoma**

DOI: <https://doi.org/10.69121/bjcn-more-guide/cholangiocarcinoma2024>

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2024

ISBN 978-619-7094-74-9





Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

