

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

Варна, 2020



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2020

проф. д-р Асен ДУДОВ

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Ася КОНСУЛОВА

КОЦ – Бургас

д-р Валентин ИВАНОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Велислава ДОНКИНА

НСБАЛХЗ – София

д-р Веселина КОЛЕВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛОЗ М. Марков – Варна

чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

Екатерина ВИТКОВА

КОЦ – Пловдив

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА

УСБАЛО – София

д-р Еленко ПОПОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – София

доц. д-р Желязко АРАБАДЖИЕВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Захари ЗАХАРИЕВ

МБАЛ Уни Хоспитал - Панагюрище

д-р Иво ГЕРГОВ

УСБАЛО – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Камен НЕДЕВ

Аджибадем Сити Клиник – София

доц. д-р Красимир ЯНЕВ

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Марин ГЕОРГИЕВ

УМБАЛ Александровска – София

д-р Милен КАРАИВАНОВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

доц. Милка ГЕОРГИЕВА

Българско дружество по патология

доц. д-р Надя ДИМИТРОВА

European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy

доц. д-р Павел БОЧЕВ

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

СБАЛОЗ – София

д-р Радослав ПЕТКОВ

УМБАЛ Софиямед – София

д-р Росица КРЪСТЕВА

МБАЛ Уни Хоспитал – Панагюрище

проф. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

проф. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА

УСБАЛО – София

проф. д-р Соня СЕРГИЕВА

СБАЛОЗ – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

проф. чл. кор. д-р Чавдар СЛАВОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – София

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	11
1.1. Симптоми и признаци при уротелен карцином.....	11
1.2. Редукция на риска, ранно откриване и скрининг	17
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	25
2.1. Начални изследвания	25
2.1.1. Бимануално изследване под анестезия	25
2.1.2. Диагностична цистоскопия и уретероскопия.....	28
2.2. Образни изследвания.....	35
2.2.1. Трансабдоминален ултразвук	35
2.2.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	38
2.2.3. Хибридни функционални образни PET/CT-методи	48
2.2.4. Хибридни функционални образни SPECT/CT-методи	52
2.3. Морфологични изследвания.....	55
2.3.1. Биопсия чрез трансуретрална резекция на пикочен мехур.....	55
2.3.2. Уринарна цитология	59
2.3.3. Патологична диагностика и класификация на уротелни карциноми	65
2.4. Молекулярни маркери	83
2.5. Оценка на генетичен риск.....	90

3. СТАДИРАНЕ	97
3.1. Стадиране.....	97
3.2. Оценка на функционален пърформанс статус	102
4.1. Трансуретрална резекция на уротелни карциноми	105
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	105
4.2. Парциална цистектомия.....	109
4.3. Радикална цистектомия/цистопростатектомия	114
4.4. Уретеректомия и радикална нефроуретеректомия.....	123
4.5. Уретректomia.....	128
4.6. Регионална лимфаденектомия	132
4.7. Ендоскопска хирургия на горни пикочни пътища.....	136
5. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	141
5.1. Локална лекарствена терапия.....	141
5.2. Системна терапия.....	152
5.2.1. Периоперативна системна терапия	152
5.2.2. Първа линия системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	157
5.2.3. Втора и субсеквентни линии системна терапия при локално авансирала или метастатична болест	162
6. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	163
6.1. Дефинитивно (орган-съхраняващо) лъчелечение	163

6.2. Следоперативно лъчелечение	168
6.3. Лъчелечение при рецидивна болест	171
7. КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ	175
7.1. Едновременно лъчехимиолечение.....	175
8. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ	181
8.1. Контрол на симптоми.....	181
8.2. Поведение при олигометастатична болест.....	192
8.3. Контрол на психосоциален дистрес.....	198
9. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ	203
9.1. Стратификация на риска	203
9.2. Мониторинг на туморни маркери	218
9.3. Контрол на бърнаут в онкоурологията	225

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2020*. Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на уротелен карцином от следните медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско урологично дружество, Българско онкологично научно дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология, Българско дружество по генетика на човека, Българско дружество по клинична лаборатория и Българска асоциация по психоонкология.

Нуждата от национално ръководство за поведение при уротелен карцином е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология.¹ В Европейски съюз (27 държави, ЕС-27) през 2020 г. при пациенти от мъжки пол карциномът на пикочен мехур се класира на четвърто място по честота сред онкологичните диагнози, характеризирайки се със заболяемост 58.9/100000 (прогнозни данни, нов европейски стандарт за структура на популация).² При жени в ЕС-27 карциномът на пикочен мехур е на 10-

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при уротелен карцином е основано на доказателства и е структурирано в девет раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор и препоръки върху определен клиничен

място по честота със заболяемост 13.4/100000. Показателите за смъртност са 18.8 и 4.2, съответно за мъжки и женски пол. В България заболяемостта (43.3/100000) и смъртността (17.8/100000) от карцином на пикочен мехур при мъже са по-ниски от средните за ЕС-27. При жени показателите също са малко по-ниски от тези за ЕС-27: заболяемост 10.5 и смъртност 3.5.²

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при уротелен карцином (пикочен мехур, горен уринарен тракт, първичен карцином на уретра и простатен уротелен карцином), адаптирана за специфичните клинични обстоятелства в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при уротелен карцином: уролози, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, патолози, медицински генетици, медицински онколози, клинични лаборанти, клинични психолози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

подход, формулирани първоначално във вид на клинични въпроси според подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation).³

Подходът GRADE е използван като система за оценка на качество на доказателства (в систематични анализи) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.³

Първа стъпка. Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.⁵ Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични анализи и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абривиатура 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 систематичен анализ (СА) и/или метаанализ (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) преценка 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.⁴ Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус, патологична класификация 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.⁵ Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП-я) 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 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 доказателства⁶

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 снижила доказани 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.^{6,7} 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.⁵ Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК-и).³ Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и

слаба.^{6,7} В определени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.⁶

Четвърта стъпка. Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.^{7,8} 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 уротелен карцином представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

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

АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА

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

Модификация на метода. Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], CTFPHC [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.⁸ Експертният борд на *MOPE 2020* използва модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални СА-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 СА-и/МА-и детерминират рамкирането на PICO, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богат и нееднозначен литературен субстрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2020. *Eur Urol* 2020; S0302-2838(20)30230-X
2. European Cancer Information System – ECIS. European Commission, 2020, accessed on 23/07/2020, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introductiond – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
5. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406
6. 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: 719-725
7. 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: 726-735
8. Rehfuss EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9

1 Клинично представяне и маршрут на пациента

1**КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА****1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ***Еленко Попов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. Кои признаци и симптоми могат да послужат за ранна диагностика на уротелен карцином (УК) в първичната здравна помощ и съществуват ли вариации на клинична презентация според локализация (горни пикочни пътища, пикочен мехур, уретра)?

PICO 2. Кои фактори на клинично представяне и маршрут на пациента имат негативно влияние върху диагностичния процес?

PICO 3. Наличие на макроскопска, сравнена с микроскопска хематурия, увеличава ли риска от диагностициране на УК с висок Т-стадий и грейд (G)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Метаанализ и консесусно мнение, базирано на различни клинични ръководства, основани на доказателства, установява, че хематурия е най-чест първоначален симптом при УК (> 80 %).¹ Наличие на хематурия е причина за почти 8% от консултациите с уролог, като нейната честота в популацията варира значително – до 16% в голямо кохортно проучване за скрининг на карцином на пикочен мехур (КПМ) при мъже над 50 години и

20% при мъже над 60 години.² Общата честотата на хематурия в първичната здравна помощ е неизвестна. Макроскопската безболкова хематурия е първоначален симптом в 85-90% от случаите на ПКМ, следвани от иритативни състояния на долни пикочни пътища с неясна етиология в 22-26% от случаите. Хематурията е инициален симптом в 66.8% при УК на горни пикочни пътища, следвана от болка в ипсилатерален фланг в 25% от случаите поради

налична обструкция на уринарния тракт.³ В същото проучване се цитира хидронефроза, със или без оплаквания, варираща от 37% до 80%, като честота на системни симптоми е значително по-рядка (6.6-12.8%). Голямо мултицентрично проучване⁴, включващо 645 пациенти с локализиран УК на горни пикочни пътища и последваща радикална нефроуретеректомия, оценява корелацията на преоперативна симптоматика с 5- и 10-годишна преживяемост (ОП) и липса на рецидив; преоперативната симптоматика е класифицирана като инцидентна находка (S1), локална симптоматика (S2) и системни симптоми (S3). Симптоматиката е S1 при 213 (33%) пациенти, S2 – при 402 (61%) и S3 – при 39 (6%). Пет- и 10-годишните преживяемост без рецидив (ПБР) след радикална нефроуретеректомия и карцином-специфичната преживяемост (КСП) са подобни за групи S1 и S2 (съотв. $p < 0.75$ и 0.58), но са значимо по-лоши при пациенти със S3 симптоматика ($p < 0.001$). Поради ниска честота на първичен уротелен карцином на уретра и значителна хетерогенност на болестта (разлики по хистология, пол, локализация в уретра) липсват систематични и метаанализи. Най-голямото обзорно проучване върху първичен карцином на уретра включва 12 проучвания с 7853 пациенти, като УК се наблюдава в 54-65% от случаите.⁵ В момента на диагноза повечето пациенти (45-57%) са в стадий на локално авансирал първичен карцином на уретра (T3/T4). Като първоначален симптом,

хематурия или кръвенист уретрален секрет се наблюдава в 62% от случаите, следвани по честота от палпируема туморна формация по хода на уретра (52%), данни за субвезикална обструкция (48%), тазова болка (33%), уретрокутанна фистула (10%), формиране на абсцес или диспареуния (по 5%).

РІСО 2. Систематичен анализ, включващ 28 проучвания с общо 583636 пациенти, проучва кои фактори на клинична проява на УК могат да имат негативно влияние върху диагностичния процес.⁶ Липса на ясни и дефинирани правила и насоки за първоначална оценка, навременно насочване към уролог и диагностика се наблюдават в 16 от проучванията (57.14%); в нито едно от проучванията няма стандартизирани правила за висококачествена медицинска грижа. Липсата на диагностично уточняване на епизод на хематурия варира от 47-81% в рамките на 60 дни от първоначалната проява и намалява до 36-65% в рамките на 180 дни. Между 21% и 36% от пациентите с хематурия биват насочени за консултация с уролог, въпреки че при проведена анкета сред 800 общопрактикуващи лекари в САЩ приблизително една до две трети заявяват, че биха насочили пациента към уролог при микроскопска, съответно – макроскопска хематурия. Пациенти с наличие на хематурия имат значително по-голям шанс за насочване към уролог в сравнение с пациенти с други симптоми (OR 0.29; 95%CI 0.19-0.46, $p < 0.001$); същият ефект се наблюдава при нарастване на броя на посещения по повод

хематурия (HR 5.18 и 7.66, съотв. за 2 и 3 посещения срещу първо посещение, $p < 0.0001$). Около 20-61% от симптоматични жени и 15-35% от симптоматични мъже се лекуват или диагностицират за уринарни инфекции преди правилно диагностициране на УК. Жените имат четири пъти по-висока вероятност да бъдат лекувани за уринарни инфекции преди достигане на диагноза за УК (15.8% срещу 3.8%, $p = 0.04$). Наличието на доброкачествена урологична диагноза (инфекция, уролитиаза, доброкачествена простатна хиперплазия) през 12 месеца преди диагностициране на УК води до значително забавяне на диагнозата. Наличие на уринарни инфекции в годината преди диагностициране на карцином е свързано с двукратно повишен риск от забавяне на диагнозата с поне 3 месеца и в двата пола, сравнено с пациенти без предходна инфекция (OR 1.97; 95%CI 1.74-2.22). Нефролитиаза при мъже и жени (RR 1.29; 95%CI 1.07-1.54, $p = 0.007$ срещу RR 1.09; 0.81-1.47) и доброкачествени заболявания на простата (простатит и доброкачествена простатна хиперплазия) е по-вероятно да причинят забавяне на диагнозата. Пациенти, които първоначално са посетили уролог за свои оплаквания, имат по-малка вероятност от забавяне на диагнозата (OR 0.34; 95%CI 0.31-0.68, $p < 0.001$ за уролог срещу лекар от друга специалност) и по-голяма вероятност да спазят препоръки за добра клинична практика (OR 54.7; 95%CI 10-102, $p < 0.0001$ за уролог срещу лекар от друга специалност) в сравнение с пациенти, консултирани първоначално с лекар от друга специалност.

РИСО 3. Метаанализ, проучващ корелация между степен на хематурия и риск от наличие на УК, доказва, че макроскопска хематурия е свързана с изразен риск от наличие на малигнитет¹. Тумор се установява в 10-28% в различни проучвания и достига до 10% при пациенти на възраст под 40 години. Уретелен карцином на горни пикочни пътища се установява в 0.5% от случаи с макроскопска хематурия, а КПМ – в 16.5% (90% от случаите на малигнитет). При пациенти с макроскопска хематурия под 50-годишна възраст не са наблюдавани случаи на УК на горни пикочни пътища. Рискът от урологична неоплазма е значително по-нисък при наличие на микроскопска хематурия. В същия метаанализ се визира честота от 8.9% на диагностициране на урологичен малигнитет при рецидивираща микроскопска хематурия; в най-голямата група от пациенти УК на горни пикочни пътища се наблюдава в 0.2%, а КПМ – в 3.7%. Проблемът с изолиран епизод на микроскопска хематурия е обект на метаанализ, включващ 40 проучвания с общо 19193 пациенти; общата честота на КПМ е 3.2% (95%CI 2.3-4.1%, I^2 90%, $p < 0.001$).⁷ Този параметър е по-висок, ако се интерпретират само пациенти от мъжки пол – 5.3% (95%CI 2.6-8.8%, I^2 61%, $p = 0.054$), със значимо намаляване на хетерогенността на анализа. Общата честота на откриване на УК при безсимптомни пациенти е 3.1% (95%CI 1.7-4.9%, I^2 94%, $p < 0.001$). Честотата на откриване на УК на горни пикочни пътища варира от 0% до 3.5% в 30 от проучванията, включени в анализа. Общата му честота при изолиран епизод на микроскопска хематурия е

0.042% (95%CI 0-0.15%, I^2 39%, $p = 0.02$). Авторите отбелязват значителна хетерогенност и риск от отклонене. Мултиинституционално обсервационно проучване и систематичен анализ, включващ 1384 пациенти, оценява корелация на тежест на хематурия с T-стадий и грейд (G) на КПМ⁸; диагностицираните КПМ-и се представят с макроscopicка/видима хематурия (78.3%), микроscopicка хематурия (13.7%) или без хематурия (8.1%). Нискодиференциран УК се наблюдава съотв. в 64% и 57.1% от пациенти с видима и микроscopicка хема-

турия, като тежестта ѝ не е свързана с повишаване на грейда на лезиите. При пациенти, презентирани се с микроscopicка хематурия, в 68.8% стадият е Ta/карцином *in situ*, в 19.6% е T1 и в 11.6% е \geq T2. При пациенти с видима хематурия в 55.9% стадият е Ta/карцином *in situ*, в 19.6% е T1 и в 17.9% е \geq T2. При провеждане на мултивариационен анализ наличието на видима хематурия в момента на диагноза е независим предиктор за стадий \geq T2 (OR 1.69; 95%CI 1.05-2.71, $p = 0.03$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. При наличие на хематурия клиницистите в първичната здравна помощ трябва да формулират много високо ниво на суспекция за уротелен карцином [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. За избягване на забавено насочване към уролог и забавена диагноза за уротелен карцином клиницистите трябва да обсъждат следните рисков фактори: женски пол, липса на водеща макроscopicка хематурия, неуточнен епизод на хематурия, наличие на друга доброкачествена урологична диагноза (доброкачествена простатна хиперплазия, уринарна инфекция, уролитиаза) [умерено качество на доказателства].
- RICO 3. При всяка макроscopicка хематурия клиницистите трябва насочено и агресивно да провеждат изследвания поради висок риск за уротелен карцином в стадий \geq T2 в момента на диагноза [високо качество на доказателства].



- *Хематурия е основен първоначален симптом при уротелен карцином, независимо от локализацията му, и трябва да бъде приемана като признак за такъв до доказване на обратното, особено при наличие на рискови фактори и липса на други етиологични причини (уринарна инфекция, уролитиаза, нефрологични заболявания и др.).*
- *Липса на ясни и дефинирани правила и насоки за първоначална оценка, за навременно насочване към уролог и за диагностика при симптоми и признаци, суспектни за уротелен карцином (преди всичко – хематурия), са значителен проблем и водят до висока честота на неуточнени епизоди на хематурия и забавяне на диагнозата.*
- *Особено рискови за пропускане на възможност за диагностициране в ранни стадии на уротелен карцином са пациенти от женски пол, с неколкостепенни посещения при лекар по повод хематурия или с налична скорошна доброкачествена урологична диагноза (доброкачествена простатна хиперплазия, уролитиаза, уринарна инфекция и др.).*
- *Макроскопска/видима хематурия следва да се приема като абсолютна индикация за насочване към уролог, за провеждане на цистоскопия и образна диагностика на горни пикочни пътища.*
- *Ролята на микроскопска хематурия, като предиктор за наличие на уротелен карцином, е значително по-сложен проблем и препоръките за поведение са значително по-слабо дефинирани в сравнение с макроскопската хематурия. Задълбочено изследване на микроскопска хематурия се препоръчва след изключване на други преходни причини и при пациенти с повишен риск от наличие на уротелен карцином (мъжки пол, възраст над 40 години, пушачи, професионални вредности, критични състояния на долни пикочни пътища).*

ЛИТЕРАТУРА

1. van der Molen AJ, Hovius MC. Hematuria: A problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198 (6): 1256-1265
2. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148: 788-790

3. Roupert M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018; 73: 111-122
4. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative Group. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011; 29 (6): 716-723
5. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014; 114 (1): 25-31
6. Zhou Y, van Melle M, Singh H. et al. Quality of the diagnostic process in patients presenting with symptoms suggestive of bladder or kidney cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2019; 9 (10): e029143
7. Jubber I, Shariat SF, Conroy S, et al. Non-visible haematuria for the detection of bladder, upper tract, and kidney cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77 (5): 83-598
8. Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016; 117 (5): 783-786

1.2. РЕДУКЦИЯ НА РИСКА, РАННО ОТКРИВАНЕ И СКРИНИНГ*Желязко Арабаджиев***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. В общата популация определени храни, напитки и тютюнопушене увеличават ли риска за карцином на пикочен мехур (КПМ)?

PICO 2. В общата популация кои храни и хранителни добавки осъществяват снижение на риска от КПМ?

PICO 3. В общата популация приемът на определени витамини увеличават ли риска от КПМ?

PICO 4. В общата популация провеждане на скрининг редуцира ли заболяемост и смъртност от КПМ?

PICO 5. В общата популация кои инструментални методи осигуряват ранна детекция на КПМ?

PICO 6. В общата популация възрастта повлиява ли риска от КПМ?

PICO 7. В общата популация чести възпалителни болести на пикочен мехур повлияват ли риска от КПМ?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. В метаанализ на 89 проучвания с 57145 пациенти с КПМ са изчислени обобщени коефициенти (SORs).¹ С анализ на доза-отговор са моделирани връзки между интензивност, продължителност, период на опаковане и прекратяване и риск от КПМ. Изследвани са източници на хетерогенност и са проведени анализи на чувствителност, за да се тества надеждността на резултатите. Последните показват, че сегашни (SOR 3.14, 95%CI 2.53-3.75) и бивши пушачи (SOR 1.83, 95%CI 1.52-2.14) имат повишен риск

от КПМ в сравнение с никога непушили. Възрастта при първо излагане е негативно свързана с риск от КПМ. Последният се увеличава постепенно с продължителността на пушене и се наблюдава „плато“ на риска при пушене на 15 цигари на ден и 50 пакетогодини. Прекратяване на тютюнопушенето е най-полезно при величина от 20 години преди поставяне на диагноза. Определеният се от населението риск от КПМ за пушачи намалява в Европа от 50% на 43% при мъже и от 35% на 26% при жени, считано от 2000 г. Резул-

татите са хомогенни между източници на хетерогенност, с изключение на по-ниски оценки на риск, открити в изследвания на азиатско население. Изводът от тези резултати е, че активни пушачи са изложени на повишен риск от КПМ. Метаанализът показва зависимост на риска и от интензивност на тютюнопушенето с постигане на плато след определена доза. Също показва, че дори след дългосрочно отказване от тютюнопушене остава повишен риск от КПМ. В норвежко проспективно проучване, публикувано през 2020 г., в популация от 292851 пациенти е изследвано независимо и комбинирано въздействие на физическа активност, артериално налягане и кръвни липиди върху риска от КПМ чрез старателна корекция на тютюнопушене и на потенциална експозиция на работно място.² Наблюдаваните корелации зависят от състояние на тютюнопушене и от пол. Сред мъже диастолно (HR 1.07; 95%CI 1.02-1.12) и систолно артериално налягане (HR 1.04; 95%CI 1.01-1.07) са позитивно свързани с риск от КПМ. Стратификация на статута на тютюнопушене разкрива позитивна връзка между риска от диастолно артериално налягане и КПМ при непушачи (HR 1.14; 95%CI 1.00-1.30), докато при настоящи и бивши пушачи не се наблюдава връзка. Оценка на риска, интегрираща информация във всички фактори на начина на живот, е позитивно свързана с риска от КПМ при мъже ($p = 0.043$). При жени физическата активност е свързана с понижен риск от КПМ, но само сред непушачи (HR 0.65; 95%CI 0.45-0.94). Изводът е, че връзки между фактори, свързани

с начин на живот и риск от КПМ, са най-очевидни при непушачи, което предполага, че тютюнопушенето доминира в отношенията при настоящи пушачи. Метаанализ на променящи се рискови фактори за първичен КПМ идентифицира 1496 статии, от които 5 са за комбинация от рискови фактори и 21 са за по един рисков фактор.³ Установени са статистически значими корелации за настоящо (RR 3.14) или бивше (RR 1.83) пушене на цигари (RR 1.9) или на пура (RR 2.3), прием на хранителни добавки с антиоксиданти (RR 1.52), затлъстяване (RR 1.10), по-високи нива на физическа активност (RR 0.86), по-високи нива на селен (RR 0.61) и витамин D (RR 0.75) и по-висок прием на преработено месо (RR 1.22), витамин A (RR 0.82), витамин E (RR 0.82), фолат (RR 0.84), плодове (RR 0.77), зеленчуци (RR 0.83), цитрусови плодове (RR 0.85) и кръстоцветни зеленчуци (RR 0.84). В същият метаанализ са идентифицирани три професии с най-висок риск: тютюневи работници (RR 1.72), работещи с багрила (1.58 RR) и коминочистачи (RR 1.53). Вероятността за причинно-следствена връзка за отделни фактори варира от 4% до 68%; комбинираната вероятност от причинно-следствена връзка е 81.8%. Авторите установяват, че модифициране на начина на живот и на професионалните експозиции може значимо да намали тежестта на КПМ. Систематичен и метаанализ на контрола на случаи и кохортни проучвания, изследващ връзка между прием на каротеноиди (или циркулиращи концентрации на каротеноиди) и риск от КПМ при мъже и жени, включва 22

проучвания с 516740 пациенти.⁴ Сборният рисков показател RR за най-висока срещу най-ниска категория на прием на каротеноиди и циркулиращи каротеноидни концентрации са съответно 0.88 (95%CI 0.76-1.03) и 0.36 (95%CI 0.12-1.07). Сборен RR на КПМ за най-високи срещу най-ниски концентрации на лутеин и зеаксантин е 0.53 (95% CI 0.33-0.84). Анализ за отговор на дозата показва, че рискът за КПМ намалява с 42% за всеки 1 mg увеличение на дневния прием на β -криптоксантин в диетата (RR 0.58; 95%CI 0.36-0.94), със 76% за всеки 1 $\mu\text{mol/L}$ увеличение на циркулиращата концентрация на α -каротин (RR 0.24; 95%CI 0.08-0.67), с 27% за всеки 1 $\mu\text{mol/L}$ увеличение на циркулираща концентрация на β -каротин (RR 0.73; 95%CI 0.57-0.94) и с 56% за всеки 1 $\mu\text{mol/L}$ увеличение на циркулиращи концентрации на лутеин и зеаксантин (RR 0.44; 95%CI 0.28-0.67). Диетичен прием на β -криптоксантин и циркулиращи концентрации на α -каротин, β -каротин и лутеин и зеаксантин са обратно свързани с риск от КПМ.

РІСО 2. Систематичен анализ интерпретира проспективни кохортни проучвания за прием на плодове и зеленчуци и е включен риск от КПМ с ≥ 3 категории на експозиция; извършен е метаанализ на доза-отговор, за да се оцени връзка между прием на плодове и зеленчуци и риск от КПМ.⁴ Установени са 14 кохорти от 17 проучвания с общо 9447 случая. Сборният риск (RR) на всеки 0.2 порции на ден е 1.00 (95%CI 0.99-1.00; $p = 0.17$; I^2 41.7%; $n = 14$) за всички плодове, 0.99 (95%CI 0.96-1.01; $p = 0.28$; I^2 37.0%; $n = 13$) за

всички зеленчуци и 0.99 (95%CI 0.97-1.01; $p = 0.24$; I^2 57.5%; $n = 8$) и за двете (плодове и зеленчуци). При по-нататъшен анализ е наблюдавана обратна връзка между всеки 0.2 порции прираст на зелени листни зеленчуци на ден и риск от КПМ (RR 0.98; 95%CI 0.96-0.99; I^2 0.0%; $p < 0.01$; мощност 0.76; $n = 6$), но не и за кръстоцветни зеленчуци (RR 0.97; 95%CI 0.93-1.01; $p = 0.19$; I^2 55.8%; $n = 8$), нито за цитрусови плодове (RR 1.00; 95%CI 1.00-1.00; $p = 0.83$; I^2 0.0%; $n = 7$). Анализ на подгрупите показва последователни резултати. Заключение е, че малко доказателства подкрепят благоприятен ефект за всички плодове или зеленчуци, вкл. и прием на цитрусови плодове; зелени листни зеленчуци могат да помогнат за превенция на КПМ.⁴

РІСО 3. Метаанализ на наблюдателни проучвания установява зависимост от развитие на КПМ и прием на витамини. Проведен е систематичен преглед и метаанализ на публикувани кохортни и контролни случаи, като целта е да се намерят епидемиологични доказателства, изследващи прием на витамин С и Е и риск от КМП. Обобщената оценка на риск (RE) за КМП за всички публикувани проучвания е 0.90 (95%CI 0.79-1.00) и 0.82 (95%CI 0.72-0.90), съответно за прием на витамин С и Е, без данни за хетерогенност между изследването за витамин Е, но налична хетерогенност за прием на витамин С. Резултатите показват, че висок прием на витамин Е може да намали риска от КМП; обратна връзка обаче с витамин С е ограничена.⁵ В друг метаанализ е оценена корелация на дози на витамин С, D, Е и риск от КМП.

Относителният риск (95%CI) за КПМ е 0.99 (0.95-1.03) за всеки 100 IU/ден увеличение на витамин D плюс добавка и 0.95 (0.90-1.00) за всеки 10 pmol/L прираст на циркулиращ витамин D. Ефектът за всеки 10 mg/ден увеличение е 0.96 (0.90-1.02) за витамин E плюс добавка, 0.83 (0.72-0.95) от диета и 0.88 (0.67-1.15) от добавка, а ефектът е 0.84 (0.76-0.94) за всеки 1 mg/dL прираст на циркулиращ α -токоферол и 1.22 (1.00-1.49) за всеки 0.1 mg/dL прираст на циркулиращ γ -токоферол. Наблюдаваната асоциация за витамин D и витамин E е статистически значима сред пушачи, но не и сред непушачи. Не е открита достоверна връзка между витамин C и риск от КПМ при анализ на доза-отговор. Заключение е, че рискът от КПМ може да бъде обратно свързан с витамин D и E (особено α -токоферол), но е положително свързан с γ -токоферол.⁵ В метаанализ са проучени количествени ефекти на витамин A върху КПМ чрез включване на проучвания за диетичен или кръвен витамин A. Интерпретирани са 25 статии за диетичен витамин A или витамин A в кръв. Сборните оценки за риска от КПМ са 0.82 (95%CI 0.65-0.95) за общ прием на витамин A, 0.88 (95%CI 0.73-1.02) за прием на ретинол и 0.64 (95%CI 0.38-0.90) за нива на ретинол в кръвта. Установени са и обратни връзки между подтипове каротиноиди и риск от КПМ. Резултатите показват, че висок прием на витамин A е свързан с по-малък риск от КПМ.⁶

РІСО 4. Липсват систематичен и/или метаанализ. Налице са две рандомизирани клинични изпитвания, потвърждаващи необходимост от ран-

нен скрининг, водещ до снижение на заболяемостта. Първото има за цел да установи дали при домашен скрининг на хематурия с лента за химически реагенти може да открие КПМ в ранен стадий при безсимптомни мъже на средна и напреднала възраст с цел по-ранно откриване и намаляване на смъртността. Установено е, че липсва сигнификантна разлика в съотношението на нискостепенни (G 1 и 2) повърхностни (стадий Ta и T1) спрямо високостепенни (G3) или инвазивни (стадий T2 или по-високи) тумори, открити при скрининг на хематурия (скринирани случаи) и тези, отчетени в туморен регистър (неучаствали в скрининг) (52.4% срещу 47.7% при 21 скринирани и 56.8% срещу 43.3% при 511 нескринирани случаи) ($p > 0.20$). От високостепенни или инвазивни случаи обаче делът на тумори в късен стадий (T2 или по-висок) е достоверно по-нисък при открити чрез скрининг в сравнение с нескринирани ($p = 0.007$). Нито един от пациентите в скрининговата програм не е починал от КПМ (3- до 9-годишно проследяване), докато 16.4% от нескринираните случаи загиват с тази диагноза в рамките на 2 години ($p = 0.025$). Авторите заключават, че домашен скрининг за хематурия открива високостепенни тумори преди да станат мускулно инвазивни и достоверно снижава смъртността при КПМ.⁷ Във второ рандомизирано клинично изпитване се изследва разпространение и значимост на хематурия с тест-лента в група възрастни мъже, поканени да посетят здравен център за анализ на урина, като част от редовен профилактичен

преглед. Участват 578 мъже на възраст на 60-85 години, при които е изследвана урина с помощта на тест-лента (Multistix) за наличие на кръв и през следващите 10 седмици са тествани веднъж седмично, последвани при позитивен тест от пълно урологично изследване. Резултатите показват, че 78 мъже (13%) имат хематурия на един тест, а други 54 (9%) имат доказателства за хематурия при тестване веднъж седмично през следващ 10-седмичен период. От изследвани 87 мъже урологична болест се открива при 45, включително 4 с тумор на пикочен мехур и 7 с епителна дисплазия. Авторите заключават, че хематурия, установена с тест-лента, е често срещана случайна находка при мъже над 60 години и е свързана със сигнификантна урологична болест. Въвеждане на по-малко инвазивни методи за изследване (флексибилна цистоскопия и ултразвук) прави изследването просто и безопасно, а скрининга за КПМ – по-възможен.⁸

РІСО 5. В систематичен анализ на 21 публикации се интерпретират методи за детекция на КПМ (чувствителност, специфичност, предимства и недостатъци).⁹ Според своята чувствителност (%) методите се подреждат в следния ред: цистоскопия (68.3-100%), уринни маркери (45.4-100%), компютър-томография (КТ) (46-86.7%), магнитнорезонансна томография (МРТ) (78.2-87.5%), уринна цитология (13.3-86%) и уринни маркери плюс цитология (61.9-94%); според своята специфичност (%) редът е следният: уринна цитология (73-100%), КТ (77.8-100%), МРТ (77.8-93.3%), уринна микроско-

пия (92-96%), уринни маркери (12.1-97.2%) и уринни маркери плюс уринна цитология (50-90%). В систематичен анализ е интерпретирана точност на биомаркери в урина при възрастни, които имат признаци или симптоми на болест, или са подложени на наблюдение за рецидив.¹⁰ Селектирани са 57 публикации, оценяващи диагностична точност на количествен или качествен протеин на ядрената матрица 22 (NMP22), качествен или количествен антиген на мехурен тумор (ВТА), флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH), флуоресцентна имунохистохимия (ImmunoCyt [Scimedx]) и Cxbladder (Pacific Edge Diagnostics USA), използвайки цистоскопия и хистопатология като референтен стандарт. При биомаркерите чувствителността варира от 0.57 до 0.82, а специфичността – от 0.74 до 0.88. Положителни коефициенти на вероятност (SOE) варират от 2.52 до 5.53, а отрицателни – от 0.21 до 0.48 (умерено SOE за количествен NMP22, качествен ВТА, FISH и ImmunoCyt; ниско SOE за други). За някои биомаркери чувствителността е по-висока за първоначална диагноза КПМ, отколкото за рецидив. Чувствителността се повишава с по-висока патологична степен (грейд). Проучвания, които пряко сравняват точност на количествен NMP22 и качествен ВТА, не откриват разлики в диагностичната точност (умерено SOE). Комбинация от уринарни биомаркери плюс цитологична оценка е по-чувствителна от самите биомаркери, но пропуска около 10% от случаи на КПМ. Заключение от авторите е, че уринни биомаркери пропускат значителна част

от пациентите с КПМ и дават фалшиво-положителни резултати при други. Точността не е добра за тумори с нисък стадий и нисък клас.

РІСО 6. Систематичен анализ за ефект на пола върху заболяемост, биология, смъртност и лечение показва, че въпреки почти 3-4 пъти по-висока склонност на мъже към КПМ, жените се представят с по-напреднала болест и имат по-лоша преживяемост.¹¹ Проучвания, базирани на популация, показват, че женски пол се свързва с достоверно по-висок процент на специфични за карцином рецидиви и смъртност след радикална цистектомия. Предполага се, че е резултат от различия в излагане на канцерогени (тютюн и химикали), както е и отражение на генетични, анатомични, хормонални, обществени и екологични фактори. Обясненията включват сексуални стероиди и техни рецептори, по-ниско качество на грижа за жени (стационарен престой, модели на насочване и хирургични резултати). За влияние на възрастта е проведен систематичен анализ, който приема, че тя е най-голям единичен рисков фактор за развитие на КПМ и смъртност от него.¹² Обаче много данни показват, че единствено хронологичната възраст е недостатъчен показател за определяне на клиничен и поведенчески отговор към лечение на възрастни пациенти с КПМ.

РІСО 7. Систематичен анализ на наблюдателни проучвания селектира 7 публикации.¹³ Четири статии съобщават за връзка между хронични

инфекции на пикочни пътища и КПМ, докато 3 заключават за слаба или никаква връзка поне при един от половете. Въпреки това, авторите подчертават, че изводи за причинно-следствена връзка трябва да се правят внимателно, имайки предвид методологически ограничения на проучванията за контрол на случаи, включени в този преглед. В друг систематичен обзор са търсени всички изследвания за експозиция на инфекции на уринарния тракт и въздействието им върху заболяемост от уротелен карцином на пикочни пътища.¹⁴ От селектирани 16 проучвания 8 са за контрол на случаи, обхващащи четири десетилетия и пет държави. Основният анализ фаворизира излагането на инфекции на пикочни пътища като увеличаващи риска от последващ КПМ (RR 1.33; 95%CI 1.14-1.55). Този ефект обаче не е статистически значим след изключване на проучвания, публикувани преди 2000 г. и с висок риск за отклонение (RoB). Авторите заключават, че инфекции на пикочни пътища благоприятстват повишен риск за уротелен карцином, особено при мъже, но тези ефекти са статистически незначими при обединяване на данни от най-нови и най-висококачествени проучвания. Последните не подкрепят констатации на предишни проучвания, които отчитат хетерогенни популации, недобре дефинирани групи и занижен контрол за отклонение.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. За снижение на риск от карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат със здрави индивиди следните рисков фактори: активно тютюнопушене, начин на живот и професионални експозиции [високо качество на доказателства].
- RICO 2. За превенция на карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да препоръчват на здрави индивиди диетичен прием на всякакви плодове или зеленчуци, специално – citrusови плодове [ниско качество на доказателства], зелени листни зеленчуци [високо качество на доказателства], прием на β -криптоксантин, α -каротин, β -каротин и лутеин и зеаксантин [умерено качество на доказателства].
- RICO 3. За снижение на риск от карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да препоръчват на здрави индивиди висок прием на витамин Е [високо качество на доказателства], витамин С и витамин А [ниско качество на доказателства].
- RICO 5. За ранна детекция на карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да препоръчват провеждане на цистоскопия, уринарни биомаркери плюс цитология, магнитнорезонансна томография и компютърна томография [високо качество на доказателствата].
- RICO 6. За превенция на карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат рисковото значение на мъжки пол, свързан с честота на заболяемост, прогресия и преживяемост [високо качество на доказателства].
- RICO 7. За превенция на карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат рисковото значение на хронични инфекции на пикочни пътища [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- RICO 4. За опортюнистичен скрининг на карцином на пикочен мехур (особено при безсимптомни мъже над 60-годишна възраст) клиницистите биха могли да обсъждат домашен тест за хематурия [умерено качество на доказателства].
- RICO 6. За превенция на карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат рисковото значение на женски пол, свързан с честота на рецидиви и смъртност след радикална цистектомия [високо качество на доказателства].



Съществуват научни доказателства за въздействие на факторите на средата и начина на живот върху заболяемостта от карцином на пикочен мехур, но въпреки високата доказателствена стойност на резултатите от клинични проучвания, систематични и метаанализи, все още няма единен стандарт и възприети препоръки за избягване и прием на определение храни и напитки, както и ограничаване на вредни навици с цел профилактика. В условия на консултации може да се препоръчва ограничаване или преустановяване на тютюнопушене, прием на антиоксиданти от хранителни добавки и храни, основно зеленolistни, но все още това не може да се оформи като категорично поведение, както и липсва оценка на влиянието на тези мерки върху общата приживяемост на пациенти с карцином на пикочен мехур.

ЛИТЕРАТУРА

- van Osch FHM, Jochems SHJ, van Schooten F-J, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: A meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* 2016; 45 (3): 857-870
- Hektoen NH, Robsahm TE, Andreassen BK, et al. Lifestyle associated factors and risk of urinary bladder cancer: A prospective cohort study from Norway. *Cancer Med* 2020; 9 (12): 4420-4432
- Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: A systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016; 31 (9): 811-851
- Wu S, Liu Y, Michalek JE, et al. Carotenoid intake and circulating carotenoids are inversely associated with the risk of bladder cancer: A dose-response meta-analysis. *Adv Nutr* 2020; 11 (3): 630-643
- Xu C, Zeng X-T, Liu T-Z, et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94 (17): 759-759
- Tang J-E, Wang R-J, Zhong H, et al. Vitamin A and risk of bladder cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 130
- Messing E, Young T, Hunt V, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Rehabil Oncol* 1997; 15 (1): 32-33
- Richie JP. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: Results of a community study: Editorial comment. *J Urol* 1990; 299 (6706): 1010-1012
- Zhu C-Z, Ting H-N, Ng K-H, Ong T-A. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer* 2019; 10 (17): 4038-4044
- Chou R, Gore J, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163 (12): 922
- Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011; 29 (4): 457-463
- Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 2009; 105 (3): 300-308
- Anderson-Otunu O, Akhtar S. Chronic infections of the urinary tract and bladder cancer risk: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17 (8): 3805-3807
- Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018; 36 (8): 1181-1190

2 | Диагностични изследвания

2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1. НАЧАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1.1. Бимануално изследване под анестезия

Красимир Янев, Марин Георгиев

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

PICO 1. При пациенти с уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ) бимануалното изследване (палпация) на пикочен мехур под анестезия притежава ли клинична полза за стадиране?

PICO 2. При пациенти с УКПМ находката от бимануално изследване (палпация) на пикочен мехур под анестезия по време на трансуретрална резекция (ТуТУР) притежава ли прогностична стойност за преживяемост?

PICO 3. При пациенти с мускулно инвазивен КПМ (МИКПМ) каква е степента на съвпадаемост на клинично стадиране (сТ) чрез бимануално изследване (палпация) под анестезия с патологично стадиране (pT) след на радикална цистектомия (РЦ)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Ретроспективно проучване върху 1898 пациенти, при които е проведена РЦ в периода 1994-2013 г. в MD Anderson Cancer Center, разглеждат да ползата от провеждане на бимануално изследване на ПМ.¹ Селектирана е група от 414 пациенти с пълни данни за болестта, при които е извършена би-

мануална палпация под анестезия. В 38% е осъществено стадиране с болест \geq pT3 след провеждане на РЦ. При 30.9% от пациентите предоперативните палпаторни данни от предварително бимануално изследване подсказват болест в стадии \geq T3. Приложената преоперативна образна диагностика открива стадии \geq T3 в 28.7% от серията пациенти. Мултивариационен анализ в рамките на същото проучване доказва находка от бимануално изследване под анестезия, както и данни от преоперативни образни изследвания, като предиктивни фактори за наличие на болест в стадии \geq T3 ($p = 0.002$). Комбинация от посочените два метода сигнификантно повишава точността на клиничното стадиране на УКПМ в стадии \geq T3.

РІСО 2. Ретроспективно проучване върху 276 пациенти, при които е извършена РЦ в периода 1979-1988 г., оценява предиктивната стойност на бимануалното изследване (палпация) на ПМ и други стадиращи процедури върху карцином-специфичната преживяемост (КСП).² Индексът на КСП за цялата серия е 68% на 5-а и 63% на 10-а година. Преживяемостта е тясно свързано с дълбочина на инвазия, което ясно разграничава тези с тумори,

ограничени в стената на ПМ (\leq T3a), от тези с екстравезикално разпространение (\geq T3b). Петгодишната КСП за пациенти с \leq T3a тумори е 85%, а за тези с \geq T3b е 50%. Визираното разграничение може да се осъществи с помощта на бимануална палпация преди провеждане на РЦ. Пациенти без палпируема маса след ТуТУР имат индекс на преживяемост от 83% на 5-а година, докато пациенти с палпируема остатъчна маса се характеризират с индекс от 50%.

РІСО 3. Ретроспективно проучване интерпретира степен на съвпадение между тумори cT и pT при 738 пациенти от Comprehensive Cancer Centre East (Холандия), диагностицирани като МИКПМ, стадирани (вкл. чрез бимануална палпация) и третиран с РЦ. В 57.6% от случаите клиничният стадий на болестта, определен чрез бимануална палпация (cT), съвпада с патологичния стадий (pT).³ В 11.3% от случаите се наблюдава повишение на клиничния стадий, а в 31.1% е доказано клинично снижение. Проучването демонстрира, че в до 42% от случаите може да има разминаване в клиничния стадий на УКПМ, определен чрез бимануална палпация, и патологичния стадий на болестта след провеждане на РЦ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СЛАБА

- **РІСО 1.** При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур преди провеждане на радикална цистектомия клиницистите биха могли да прилагат бимануална палпация на пикочен мехур под анестезия в комбинация с образна диагностика за подобряване точността на клиничното стадиране [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 2. Находката от бимануална палпация на пикочен мехур по време на трансуретрална резекция на тумор на пикочен мехур би могла да се използва от клиницистите като независим предиктор за карцином-специфична преживяемост след последваща радикална цистектомия [ниско качество на доказателства].
- PICO 3. Клиницистите би трябвало внимателно да интерпретират информацията от бимануална палпация на пикочен мехур поради риск от несъответствие между клиничен и патологичен стадий [ниско качество на доказателства].



Въпреки напредъка на образните изследвания, използвани за стадиране на мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур, бимануална палпация под анестезия все още намира място в практиката и при възможност следва да се прилага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozanski AT, Benson CR, McCoy JA, et al. Is exam under anesthesia still necessary for the staging of bladder cancer in the era of modern imaging? *Bladder Cancer* 2015; 1 (1): 91-96
2. Wijkström H, Norming U, Lagerkvist M, et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol* 1998; 81 (5): 686-691
3. Ploeg M, Kiemeny La, Smith GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012; 30 (3): 247-251

2.1.2. Диагностична цистоскопия и уретероскопия

Еленко Попов

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

PICO 1. При индивиди, суспектни за първичен или рецидивиращ карцином на пикочен мехур (КПМ) или уротелен карцином (УК) на горни пикочни пътища (УКГПП), фотодинамична диагностика (ФДД) с 5-аминолевулинова киселина (5-АЛК) или хекс-аминолевулинова киселина (ХАЛК), сравнена с ендоскопия с бяла светлина (ЕБС), демонстрира ли предимства по отношение на чувствителност и специфичност, потенция за резекция и преживяемост?

PICO 2. При индивиди, суспектни за първичен или рецидивиращ КПМ или УКГПП, ендоскопия с теснолентова светлина (ЕТС), сравнена с ЕБС, демонстрира ли предимства по отношение на чувствителност, специфичност, потенция за резекция и преживяемост?

PICO 3. При УКГПП диагностична уретероскопия (УС) преди радикална нефроуретеректомия (РНУЕ), сравнена с незабавна РНУЕ, притежава ли онкологична ефективност?

PICO 4. При уретеро-реноскопска биопсия за диагностика на УКГПП кои параметри влияят върху диагностична стойност, специфичност/сензитивност и кои са рисковни фактори за миграция на грейд (G) и стадий?

PICO 5. При проследяване на КПМ флексибилна, сравнена с ригидна уретроцистоскопия (УЦС), предоставя ли клинична полза по отношение на намалена болка, по-високо ниво на придържане към протокола и логистика?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Метаанализ на 27 проучвания с 2949 пациенти оценява ефективността на ФДД при диагностика на КПМ.¹ В обобщен анализ на ниво пациент ФДД демонстрира по-висока сензитивност от ЕБС (92%, 95%CI

80-100% срещу 71%, 95%CI 49-93%), но по-ниска специфичност (57%, 95%CI 36-79% срещу 72%, 95%CI 47-96%). В обобщен анализ на ниво биопсия ФДД също демонстрира по-висока сензитивност (93%, 95%CI 90-96% срещу

65%, 95%CI 55-74%), но по-ниска специфичност (60%, 95%CI 49-71% срещу 81%, 95%CI 73-90%). Средната сензитивност на ФДД и ЕБС за откриване на нискоагресивни тумори на ниво пациент са изключително сходни [92% (20-95%) срещу 95% (80-100%)], но сензитивността на ФДД е по-висока от тази на ЕБС на ниво биопсия [96% (88-100%) срещу 88% (74-100%)]. От друга страна обаче, ФДД притежава по-висока сензитивност при установяване на по-агресивни, високорискови тумори както на ниво пациент [89% (60-100%)], така и на ниво биопсия [99% (54-100%)] в сравнение с ЕБС, съответно 56% (0-100%) и 67% (0-100%). По-висока сензитивност на ФДД се наблюдава и при установяване на изолиран карцином *in situ* (CIS) както на ниво пациент [83% (41-100%) срещу 32% (0-83%)], така и на ниво биопсия [86% (54-100%) срещу 50% (0-68%)]. Друг метаанализ, включващ 14 рандомизирани проучвания, сравнява ФДД (с 5-АЛК или ХАЛК) с ЕБС за диагноза на първоначален или рецидивиращ КПМ по отношение на честота на рецидив и прогресия, смъртност и странични ефекти.² Флуоресцентната цистоскопия е свързана с по-нисък риск от рецидив спрямо ЕБС в краткосрочен план (< 3 месеца, RR 0.59, 95%CI 0.40-0.88, I² 69%), средносрочен план (3 месеца до < 1 година, RR 0.70, 95%CI 0.56-0.88, I² 19%) и дългосрочен план (≥ 1 година, RR 0.81, 95%CI 0.70-0.93, I² 49%). Тези данни обаче са непостоянни и вероятно са със значим риск от отклонение (RoB, ниско доверие в оценката). Не се наблюдават различия при двата цистоскопични метода по отношение

на смъртност (RR 1.28, 95%CI 0.55-2.95, I² 41%) (ниско доверие в оценката) или прогресия (RR 0.74, 95%CI 0.52-1.03, I² 0%) (умерено доверие в оценката). Метаанализ на 10 проучвания с 2212 пациенти дава най-високо ниво на доказателственост, сравнявайки ФДД с ХАЛ срещу ЕБС.³ Цистоскопия с ФДД открива значимо повече тумори в стадий Та (14.7%; $p < 0.001$; OR 4.898; 95%CI 1.937-12.390) и лезии с карцином *in situ* (CIS) (40.8%; $p < 0.001$; OR 12.372; 95%CI 6.343-24.133) в сравнение с ЕБС. В 24.9% от пациентите се наблюдава поне още един допълнителен тумор Та/Т1, видян с ФДД ($p < 0.001$); сигнификантни са резултатите също и при групиране по първичен (20.7%; $p < 0.001$) и рецидивен тумор (27.7%; $p < 0.001$), както и при пациенти с висок (27.0%; $p < 0.001$) и междинен риск (35.7%; $p = 0.004$). В 26.7% от пациентите е открит CIS само с ФДД ($p < 0.001$). Общата честота на рецидив до 12 месеца е значимо по-ниска при ФДД срещу ЕБС – 34.5% срещу 45.4% ($p = 0.006$; RR 0.761 [0.627-0.924]) и е по-ниска при Т1 или CIS ($p = 0.052$; RR 0.696 [0.482-1.003]), Та ($p = 0.040$; RR 0.804 [0.653-0.991]) и при субгрупи с висок ($p = 0.050$) и нисък риск ($p = 0.029$). Приложението на ФДД при УКГПП е проучено в метаанализ, включващ 6 проучвания с 289 лезии на ГПП.³ Обобщените резултати показват, че ФДД може да отдиференцира УКГПП от бенигни лезии със сензитивност 96% (95%CI 85%-99%) и специфичност 86% (95%CI 64-95%; AUC 0.97). В сравнение с ЕБС методът на ФДД статистически значимо подобрява нивото на диагностициране на УКГПП (RR 0.16,

95%CI 0.07-0.34, $p = 0.000$). Систематичен анализ включващ 7 проучвания и 194 пациенти, също изследва диагностичната ефективност на ФДД при УКГПП⁴; нито едно от проучванията не е рандомизирано и повечето са с ниско до умерено качество на доказателства. Наблюдава се чувствителност съотв. 95.8% и 53.5% за ФДД и ЕБС, което представлява статистически значима разлика; специфичността е 96.6% за ФДД и 95.2% за ЕБС, без да има статистически значима разлика. При откриване на CIS и дисплазия ФДД показва превъзходство.

РІСО 2. Метаанализ на 25 проучвания сравнява ЕТС (narrow band imaging, NBI) с ЕБС по отношение на честота на допълнително открити карциноми (ADR): 20 проучвания с 2806 пациенти срещу 6 проучвания с 1557 пациенти.⁵ При използване на ЕТС при мускулно неинвазивен КПМ (МНИКПМ) средният процент на допълнително открити карциноми е 9.9% (95%CI 0.05 ± 0.14) и 18.6% (95%CI 0.15 ± 0.25), съотв. при анализ на пациент и на лезия. За детекция на CIS средната стойност на ADR при използване на ЕТС е 25.1% (95%CI 0.09 ± 0.42) и 31.1% (95%CI 0.24 ± 0.39), съотв. при анализ на пациент и на лезия. Средното ниво на сензитивност на ЕТС е достоверно по-високо от това на ЕБС както на ниво пациент (95.8% срещу 81.6%), така и на ниво лезия (94.8% срещу 72.4%). В допълнение се установява че ЕТС статистически значимо снижава риска от рецидив на КПМ [RR 0.43; 95%CI 0.23 ± 0.79) и 0.81 (95%CI 0.69 ± 0.95)], съотв. на 3-ти и на 12-и месец. Друг

метаанализ, включващ 26 проучвания с 3979 пациенти, сравнява диагностичната ефективност на ЕТС, ФДД (с 5-АЛК и ХАЛК) и ЕБС.⁶ Методът на ЕТС, сравнена с ЕБС, демонстрира значимо преимущество за диагностика на ниво лезия (сензитивност – 0.94 [95%CI 0.82-0.98], специфичност – 0.79 [95%CI 0.73-0.85], диагностична обща степен (OR) – 40.09 [95%CI 20.08-80.01] и площ под работната характеристика на приемника (AUROC) – 0.88 [95%CI 0.85-0.91]. От четирите сравними метода ЕТС демонстрира най-висок диагностичен OR (358.71; 95%CI 44.50-2891.71) на ниво пациент.

РІСО 3. Систематичен и метаанализ на 7 проучвания с 2382 пациенти проучва влиянието на диагностична уретероскопия (УС) преди РНУЕ върху честота на интравезикален рецидив.⁷ Последният варира от 39.2% до 60.7% и от 16.7% до 46%, съотв. при пациенти със или без УС преди РНУЕ. В обобщен анализ провеждането на метода преди РНУЕ е свързан със статистически значимо повишаване на риска от интравезикален рецидив (HR 1.56; 95%CI 1.33-1.88, $p < 0.001$); не е наблюдавана хетерогенност в резултатите (I^2 2%, $p = 0.40$). Друг метаанализ, включващ 8 проучвания с общо 3975 пациенти, проучва онкологичната ефективност на диагностична УС преди РНУЕ⁸; звършването на диагностична УС не води до промяна на карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 0.76; 95%CI 0.59-0.99, $p = 0.04$), обща преживяемост (ОП) (HR 0.76; 95%CI 0.48-1.21, $p = 0.24$), преживяемост без локален рецидив (ПБЛР) (HR 0.89; 95%CI 0.69-1.14, $p = 0.37$) и преживяемост без метастази

(ПБМ) (HR 1.06; 95%CI 0.82-1.36, $p = 0.66$). Наблюдава се достоверно увеличен риск от интравезикален рецидив след УС (HR 1.51; 95%CI 1.29-1.77, $p < 0.00001$) и след премахване от анализа на пациенти с предходна анамнеза за КПМ (HR 1.81; 95%CI 1.53-2.13, $p < 0.00001$). Трети метаанализ включва 9 проучвания с 3198 пациенти⁹; установява се значително по-висок риск от интравезикален рецидив след диагностична УС (HR 1.42; 95%CI 1.24-1.61, I^2 37%). Между пациенти със и без УС не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на КСП (HR 0.72; 95%CI 0.51-1.03, I^2 0%) и ОП (HR 0.73; 95%CI 0.45-1.19, I^2 0%). Липсват данни за повишен риск от развитие на метастази след УС за УКГПП (HR 0.97; 95%CI 0.74-1.26, I^2 0%).

РИСО 4. Метаанализ на 23 проучвания с 3547 пациенти оценява прогностични фактори за прецизност на биопсията от УКГПП при диагностична УС и рискови променливи за миграция на стадий и грейд (G) при РНУЕ.¹⁰ Анализ *стадий–по стадий* на ниво биопсия за УС/краен препарат при РНУЕ демонстрира позитивна предсказваща стойност (PPV) за cT1+/мускулно инвазивна болест от 94% (95%CI 84-100%) и негативна предсказваща стойност (NPV) за cTa-Tis/мускулно неинвазивна болест от 60% (95%CI 52-68%). Анализ *стадий–по стадий* на ниво биопсия при УС/краен препарат от РНУЕ е 66% (95%CI 55-77%) за нисък туморен грейд (cLG/pLG) и 97% (95%CI 94-98%) при висок туморен грейд (сHG/pHG). Показателят PPV на сHG УКГПП за мускулно инвазивна болест е 60% (95%CI 54-66%) (OR 2.97;

95%CI 2.55-3.45), докато NPV на cLG за мускулно неинвазивна болест е 77% (95%CI 73-82%). Нивото на миграция на грейда е 32% (95%CI 25-38%), а нивото на миграция на T-стадия е 46% (95%CI 38-54%).

РИСО 5. Липсват систематичен и/или метаанализ. Едно от най-големите мултиинституционални проучвания установява, че мъже, при които е използвана флексибилна УЦС, достоверно в по-голяма степен не изпитват болка в сравнение с тези, подложени на ригидна УЦС (58.7% срещу 24%; $p < 0.0001$).¹¹ Лека (54% срещу 30.7%; $p < 0.0001$) и умерена болка (18.7% срещу 9.3%; $p = 0.02$) се наблюдава по-често при използване на ригиден цистоскоп. Липсва статистически значима разлика в честотата на изразена болка в двете групи (3.3% срещу 1.3%; $p = 0.25$). И при ригидна ($p = 0.92$), и при флексибилна ($p = 0.26$) УЦС пациенти, при които е извършвана предходна процедура, съобщават за сходни нива на болка спрямо индивиди, при които методът се прилага за първи път. Болката намалява до базови нива в рамките на една седмица след процедурата и при флексибилен, и при ригиден подход. При мултивариационен регресионен анализ ригидната УЦС е независим негативен прогностичен показател за отсъствието на болка (OR 0.15; 95%CI 0.08-0.28, $p < 0.0001$) и независим позитивен прогностичен показател за лека (OR 2.57; 95%CI 1.57-4.19, $p < 0.0001$) и за умерена болка (OR 2.39; 95%CI 1.13-5.07, $p = 0.02$). Силна болка е рядка и в двете групи и по тази причина не се установява статистически значима разлика.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1-2. За подобряване на нивото на детекция на първичен или рецидивиращ карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да предпочитат цистоскопия с фотодинамична диагностика или с теснолентова светлина [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При избор на диагностична уретероскопия преди радикална нефроуретеректомия клиницистите трябва да обсъждат риска за интравезикален рецидив според съотношението полза/риск [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. При избор на уретероскопия за диагностика на уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да обсъждат висока честота на миграция на T-стадий и грейд (на материал радикална нефроуретеректомия) при първоначална оценка за нисък риск (cLG/Ta, CIS, cT1) [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. За проследяване на пациенти с карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да предпочитат флексибилна амбулаторна уретроцистоскопия поради намален дискомфорт за пациента, по-лесна логистика и икономическа целесъобразност [много ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1. При диагностични затруднения за детекция на уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат използване на уретероскопия с фотодинамична диагностика [ниско качество на доказателства].



■ *Фотодинамичната диагностика подобрява детекцията на карцином на пикочен мехур и снижава риска от рецидив, независимо от индивидуалното ниво на риск на пациента; предоставя много добри резултати и при диагностика на уротелен карцином на горни пикочни пътища. Приложение на фотосенсибилизатор (5-аминолевулинова киселина и хекс-аминолевулинова киселина) не е свързано със странични ефекти, но е с висока цена.*



- *Ендоскопия с теснолентова светлина дава сходни резултати с фотодинамична диагностика, но със значително по-добра логистика и по-добра икономическа ефективност.*
- *Поради данни за повишена честота на интравезикален рецидив след диагностична уретероскопия за уротелен карцином на горни пикочни пътища следва процедурата да се прилага само в случаи, в които би допринесла за вземането на терапевтични решения (бъбрек-съхраняваща операция). Предстоят проучвания за приложение след уретероскопия на единична незабавна интравезикална химиотерапия с цел снижение на риска от интравезикален рецидив.*
- *Извършването на биопсия на уротелен карцином на горни пикочни пътища понякога е свързано с технически трудности както от страна на уролога, така и при патоанатомична оценка; предпочита се извършване на биопсия с нитинолова кошничка, което дава най-годни и репрезентативни материали.*
- *Биопсия с уретероскопия демонстрира много добра прогностична корелация за стадий и грейд при високорискови тумори (сHG и > cT1), където най-често решението за радикална нефроуретеректомия е еднозначно. За съжаление, в групата от уретероскопска биопсия с нисък риск тумори (cLG/Ta, CIS, T1) прогностичната корелация с патологичния резултат е по-слаба (миграция на грейда в 32%), особено за пациенти, при които правилното стадиране и оценка на туморния грейд са критични за избор между радикална нефроуретеректомия и бъбрек-съхраняваща хирургия.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (1): 3-10
2. Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: Systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017; 197 (3 Pt 1): 548-558
3. Liu Q, Zhang X, Zhou F, et al. Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis for upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 102067. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.102067
4. Osman E, Alnaib Z, Kumar N. Photodynamic diagnosis in upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Arab J Urol* 2017; 15 (2): 100-109

5. Xiong Y, Li J, Ma S, et al. A meta-analysis of narrow band imaging for the diagnosis and therapeutic outcome of non-muscle invasive bladder cancer. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0170819
6. Chen C, Huang H, Zhao Y, et al. Diagnostic performance of image technique based transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: Systematic review and diagnostic meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9 (10): e028173
7. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017; 120 (3): 313-319
8. Marchioni M, Primiceri G, Cindolo L, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017; 120 (3): 313-319
9. Liu Z, Zheng S, Li X, et al. Oncologic outcomes of patients undergoing diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28 (11): 1316-1325
10. Subiela JD, Territo A, Mercadé A, et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (11): 1989-1997
11. Seklehner S, Remzi M, Fajkovic H, et al. Prospective multi-institutional study analyzing pain perception of flexible and rigid cystoscopy in men. *Urology* 2015; 85 (4): 737-741

2.2. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**2.2.1. Трансабдоминален ултразвук***Иво Гергов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При клинично изявена хематурия ултразвуково изследване (УЗИ) достатъчно надежен метод ли е за диагностициране на уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ)?

PICO 2. При детекция на рецидивиращ УКПМ използване на УЗИ спрямо цистоскопия притежава ли достатъчна информативност и надеждност?

PICO 3. При уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКППП) използване на УЗИ притежава ли достатъчна надеждност и информативност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Приложението на УЗИ при добре изпълнен пикочен мехур изобразява УСПМ като неправилно локално хипоехогенно удебеляване на стената или папиларно интралуменно разрастване на малка основа или на дифузна площ.^{1,2} Липсват систематични и/или метаанализи. Диагностичната ефективност на УЗИ е изследвана при 1007 пациенти в клинично проучване за оценка на хематурия. Отчита се наличие на УКПМ в 133 случая като причина за хематурия, което демонстрира 63% чувствителност и 99% специфичност на ултразвуковия преглед.³ Друго клинично проучване при 103 пациенти доказва 65 случая на

УКПМ, потвърдени чрез цистоскопия; от тях 61 са изобразени чрез УЗИ; не са отчетени малки тумори до 5 mm. При локално стадиране достоверността на УЗИ спрямо цистоскопия е 83%, спадайки до 69% при тумори T2 и T3a.⁴ Методът е твърде зависим от опита на оператора и не дава достатъчна оценка на околни структури.

PICO 2. Липсват систематични и/или метаанализи. В малко проспективно проучване върху 33 пациенти с цистоскопия за референтен стандарт УЗИ демонстрира чувствителност от 78.5% и специфичност от 100% за диагностициране на рецидивиращ УКПМ.⁵ От 14 пациен-

ти, диагностицирани чрез цистоскопия, 11 са изобразени с ултразвук. Пропуснати са два с размери 3 mm и един, разположен в дивертикул. В проучването е отчетен и къмплаянс на пациентите към цистоскопия: за прекомерен дискомфорт и ниска поносимост съобщават 17 (51.5%), за умерен дискомфорт и междинна поносимост – 9 (27.2%), а 7 (21.2%) не съобщават за дискомфорт и са с висока поносимост. Въпреки че авторите правят извод за достатъчна надеждност на УЗИ с високо технологични апарати и препоръчват включването ѝ в схемата за проследяване на пациенти

с мускулно неинвазивен УКПМ, липсват надеждни рандомизирани проучвания по този въпрос.

РІСО 3. Липсват систематични и/или метаанализи. Най-често срещан ултразвуков образ на УКГПП е хипоехогенна формация, заемаща част от типичната анехогенна морфологична форма на пиелон.⁶ Липсват проучвания за точни ултразвукови критерии за малигненост. Употребата на УЗИ може да бъде само насочващ метод и задължително изисква последващи образни изследвания.⁷

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- РІСО 1. При сигнификантна хематурия клиницистите трябва да използват трансабдоминално ултразвуково изследване на пикочен мехур като начален, лесно достъпен, бърз и относително надежден метод с ориентировъчна стойност [много ниско качество на доказателства].
- РІСО 3. При susпектен уротелен карцином на горни пикочни пътища не се препоръчва трансабдоминално ултразвуково изследване поради липса на оптимална информативност [много ниско качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 2. За идентифициране на рецидивиращ уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да включват в алгоритъма за проследяване трансабдоминално ултразвуково изследване [много ниско качество на доказателства].



Трансабдоминалната ултразвукова диагностика може да се използва като част от диагностичния алгоритъм при пациенти с хематурия и рецидивиращ уротелен карцином на пикочен мехур.

ЛИТЕРАТУРА

1. McAchrans SE, Hartke DM, Nakamoto DA, Resnick MI. Sonography of the urinary bladder. *Ultrasound Clin* 2007; 2: 17-26
2. MacVicar D, Husband JE. Radiology in the staging of bladder cancer. *Br J Hosp Med* 1994; 51: 454-458
3. Datta SN, Allen GN, Evans R, et al. Urinary tract ultrasonography in evaluation of haematuria: A report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 203-205
4. Denkhous H, Crone-Munzebrock W, Huland H. Noninvasive ultrasound in detecting and staging bladder carcinoma. *Urol Radiol* 1985; 7: 121-131
5. Stamatou K, Moschouris H, Papadaki M, et al. Accuracy of modern ultrasonographic techniques in the follow up of patients with superficial bladder carcinoma. *Med Ultrason* 2011; 13: 114-119
6. Prando A, Prando P, Prando D. Urothelial cancer of the renal pelvicaliceal system: unusual imaging manifestations. *RadioGraphics* 2010; 30 (6): 1553-1566
7. Browne RFJ, Meehan CP, Colville J, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Spectrum of imaging findings. *RadioGraphics* 2005; 25 (6): 1609-1627

2.2.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

Валентин Иванов, Радослав Петков

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

PICO 1. При пациенти с уротелен карцином (УК) на горни пикочни пътища (УКГПП) и мускулно инвазивен (МИКПМ) и метастатичен УК на пикочен мехур (мУКПМ) прилагане на компютър-томографска урография (КТУ), сравнена с венозна урография (ВУ), подобрява ли диагностика и стадиране?

PICO 2. При пациенти с локално авансирал или мУК, подлежащи на радикално лечение, стадиране с КТУ или магнитнорезонансна томографска урография (МРТУ), сравнено с други образни методи или с клинично стадиране, подобрява ли диагностичната точност?

PICO 2.1. За диференциране на $\leq T1$ от $\geq T2$ преди и/или след първоначална трансуретрална резекция (ТуТУР) прилагане на МРТ, сравнено с клинично стадиране, подобрява ли диагностициране на $\leq T1$ тумор с цел отмяна на резекция преди интравезикална терапия или за насочване към неoadjuвантна химиотерапия (НХТ)?

PICO 2.2. За разграничаване на T-всяко срещу T0 прилагане на МРТ преди и/или след първоначална ТуТУР, сравнено с клинично стадиране, подобрява ли диагностичните резултати?

PICO 2.3. За разграничаване на $\leq T2$ от $\geq T3$ прилагане на МРТ преди и/или след първоначална ТуТУР или ререзекция, сравнено с клинично стадиране, подобрява ли оценка на полза/вреда от НХТ?

PICO 2.4. За разграничаване на $< T4b$ от $rT4b$ прилагане на МРТ за първоначално стадиране подобрява ли диагностичните резултати с цел приложимост на резекция срещу палиативно лъчелечение (ЛЛ)?

PICO 2.5. За детекция на регионално лимфно ангажиране КТ, сравнена с МРТ и позитронноемисионна томография/компютър-томография (PET/CT), остава ли „златен стандарт“ за диагноза?

PICO 2.6. При МПМРТ използване на VI-RADS система стандартизира ли описанието с цел по-лесно сравняване на пациенти, допълнение към патологията

или намаляване на лъчево натоварващи образни изследвания?

РІСО 2.7. При МРТ прилагане на VI-RADS система, сравнена с цистоскопия и ТуТУР, одобрява ли диагностицирането на МИКПМ?

РІСО 3. При УКПП и контраиндикации за КТУ прилагане на МРТУ, сравнено с КТУ, подобрява ли клиничното състояние на пациента и диагностичния процес?

РІСО 4. При пациенти с МИКПМ и МУКПМ използване на КТ и МРТ за идентифициране на метастатични лезии, сравнено с рентгенография и ултразвуково изследване (УЗИ), подобрява ли диагностичните резултати?

РІСО 5. За идентифициране на мускулна инвазия от КПМ стандартизирано провеждане на мултипараметрична МРТ (мпМРТ) с използване на VI-RADS, сравнено със стандартен мултидисциплинарен подход, предлага ли оптимална повторяемост на резултати?

РІСО 6. За оценка на ефект от неоадювантно лечение при КПМ биомаркери, извлечени от DW образи, демонстрират ли предимство пред други методи за прогнозиране на терапевтичен отговор?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

РІСО 1. В систематичен и метаанализ се оценява точността на КТУ за диагностика и стадиране на УКПП.¹ Цитира се чувствителност между 88% и 100% и специфичност между 93% и 100%; обща чувствителност – 96% (95%CI 88-100) и обща специфичност – 99% (95%CI 98-100). При сравняване с ВУ методът е с по-високи стойности на тези параметри. Като негативи на КТУ се визират висока цена, противоположност за йоден контраст и повишен радиационен риск. Методът е на избор за диагностициране на патологични промени при високо рискови пациенти – над 40 години и с изразена

хематурия. В друг систематичен и метаанализ, обхващащ 13 изследвания и 1233 пациенти, общата чувствителност и специфичност на мултидетекторна МКТУ е съотв. 92% (95%CI 0.85-0.96) и 95% (95%CI 0.88-0.98).² Отчетената чувствителност към лезия е между 91% и 97%. При сегмент-базиран анализ всички изследвания демонстрират висока диагностична точност (>90%). Само едно изследване показва по-висока стойност на показателя – ретроградната уретеропиелография (97% срещу 94%). Друг анализ демонстрира по-висока точност на интравенозната пиелография в сравнение с

мултидетекторна КТУ. Неубедителни са данните за точност на дифузия-измерваща (DWI) МРТ спрямо мултидетекторна КТУ. Заключението на авторите е, че високите диагностични възможности на мултидетекторна КТУ при УК я прави диагностичен метод на избор при suspectни лезии на горни пикочни пътища.

РІСО 2. Липсват ситематичен и/или метаанализ. Изследвани са възможностите на КТ и МРТ за оценка на степен на инвазия при МИКПМ.³ Точността на КТ за определяне на степен на инвазия е от 55% до 92% и нараства при авансирани тумори.⁴ В изследвания преди въвеждане на мултидетекторна КТ използване на МРТ има по-добра точност при стадиране – от 73% до 96% (средно 85%), т.е. с 10-33% (средно 19%) по-висока в сравнения с КТ.⁵ В проспективно клинично проучване, сравняващо диагностичната точност при визуализация на горен уринарен тракт, 3Т МРТУ и трифазен протокол на КТУ показват еднакви диагностични възможности.⁶ При КТУ се визуализира по-добре легенче и по-слабо – дистален уретер. При МРТУ се визуализира добре уретер с 93.6% пълна визуализация, докато при КТУ пълна визуализация е 87.2%. Използване на динамично контраст-усилена (DCE) МРТ деференцира следбиопсична реакция на стената от тумор чрез ранно туморно контрастиране на тумора.⁷ Метаанализ за възможностите на мпМРТ отчита, че морфологични серии T1 и T2 са с органичени възможности за стадиране, а специално T2- и DCE-образите имат ниска

чувствителност – съотв. 40% до 67% и 52% до 85%. Използване на DWI може точно да отграничи тумор от нормален детрузорен мускул и да разграничи доброкачествено задебеляване на субмукоза от тумор. При използване на DWI и видим дифузионен коефициент (ADC) може да се определи хистологична диференциация и потенциален лечебен отговор: ADC корелира с туморна големина, хистологичен грейд, T-стадий и Ki-67-индекс. Висок Ki-67-индекс и нисък ADC корелират с химиолъчевствителност. Подобна е и връзката между ранно и добре изразено контрастиране при DCE и висок риск за рецидив след резекция.⁸ Систематичен и метаанализ на 8 проучвания с 594 пациенти оценява диагностичната точност на МРТУ при обструкция на уретер и регистрира чувствителност и специфичност съотв. 0.94 и 0.87. Общите позитивна и негативна степени на вероятност (PLR и NLR) е съотв. 7.33 и 0.07. Показателите степен на диагностичен шанс (DOR) и характеристика на приемен оператор (ROC) за детекция на обструкция е съотв. 95.12 и 0.96.⁹

РІСО 2.1-4. В систематичен и метаанализ се оценява диагностична точност на МРТ по отношение на T-стадиране в 4 клинични ситуации; резултатите са сравнени с клинично стадиране, включващо цистоскопия, физикално изследване под анестезия и ТуТУР.¹⁰ При цистоскопия 40% от пациентите с мускулно неинвазивен КПМ (МНКПМ) са стадираны в по-горен стадий. При пациенти, клинично оценени в орган-ограничен стадий, при

цистоскопия имат локално авансирал стадий в 36%. Тези несъответствия и фактът, че МРТ е с по-малко странични увреждащи ефекти от инвазивните подходи, прави образният метод алтернативен за клинично стадиране.

РІСО 2.1. Данни, базирани на 25 изследвания с над 3000 пациенти, показват, че чувствителността е по-висока, а специфичността е подобна на клинично стадиране. Тези резултати демонстрират че МРТ може да бъде обсъждана като заместващ тест при оценка на пациенти за ререзекция. Независимо от риска от отклонение (RoB), силата на доказателственост е подобна на клинично стадиране.¹⁰

РІСО 2.2. За да се предложи използване на МРТ като алтернатива на ТуТУР, специфичността не трябва да е по-ниска от предварително зададения праг (> 95%). Незадоволителният резултат се дължи на нисък брой включени изследвания и висок борй на изследвания с висок RoB.¹⁰

РІСО 2.3. Методът на МРТ има по-ниска чувствителност от клинично стадиране (83% срещу 97%), но по-висока специфичност (87% срещу 22%). Тези резултати, получени от 18 изследвания с над 1200 пациенти, показват, че общата точност на МРТ е по-висока от тази на клинично стадиране и методът може да се счита като оптимален вариант при взимане решение за НХТ. Силата на доказателственост е подобна на тези за клинично стадиране.¹⁰

РІСО 2.4. При оценка на възможностите на МРТ за разграничаване на резекция от палиативно ЛЛ чувствителността надхвърля предварително

зададения праг (> 80%). Това предполага, че МРТ може да бъде използвана за определяне на възможност за резекция. Оценката е от релативно малък брой изследвания, висок RoB и липса на субгрупов анализ.¹⁰

РІСО 2.5. В систематичен анализ за оценка на точност на КТ за диагностициране на метастатични промени в лимфни възли се отчита, че размерът на лимфните възли има значение за чувствителността и специфичността на метода.¹¹ При среден размер от 6.8 mm за къс диаметър и крива на работната характеристика на приемника (ROC curve) от 0.815 се отчита висока чувствителност (83.0%) и относително ниска специфичност (64.3%). При къс диаметър от 8 mm се отчита намаляване на нивото на фалшиво позитивни лимфни възли, но по-трудно се диагностицират малки метастатични лезии, които са много важни в ранен стадий на дисеминация; това води до незадоволително ниска чувствителност, съотв. 14% и 46%. От друга страна, в проспективни анализи за УКПМ се отчита специфичност от 89% и 100% при нодално стадиране. При пациенти с радикална цистектомия (РЦ) и лимфна дисекция предоперативна КТ отчита по-нисък стадий в 29.4% и по-висок стадий в 8.3%. Методът на МРТ показва по-добри резултати при оценка на метастатична дисеминация при УКПМ поради по-висока мекотъканна разделителна способност: използва се не само морфологична характеристика на лимфни възли (размер, форма, очертания и запазен мас-тен хилус), но може да се оценят и метастатични промени с функционални

секвенции (DWI и DCE). Използване на DWI повишава детекцията на метастази в лимфни възли до 76% при граничен ADC от $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. При използване на DCE-MPT за предоперативна образна методика за нодален статус се отчита чувствителност, специфичност и точност съотв. 40.7%, 91.5% и 80.3%. Друг начин за повишаване на диагностичните възможности на MPT е инжектиране на контраст USPIO, селективно натрупващ се в лимфни възли; предоперативно се отчита точност, чувствителност, специфичност, позитивна (PPV) и негативна (NPV) предсказваща стойност съотв. 95%, 96%, 95%, 89% и 98% срещу 92%, 76%, 99%, 97% и 91%. При комбинация на USPIO-DW-MR методът на MPT демонстрира чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност съотв. 55.0-58.3%, 85.5-83.0%, 57.9-58.0%, 83.9-84.4% и 77.3-76.4%. При оценка на чувствителност и специфичност на пациента при диагностициране на лимфни метастази се установяват стойности съотв. 65-75% и 93-96% и 58-67% и 94-97%. Хибридното изследване PET/MPT отчита по-висока точност за оценка на лимфни (95% срещу 76%) и нелимфни метастази (100% срещу 91%). Авторите на систематичния анализ заключават, че въпреки незадоволителните резултати, КТ остава „златен стандарт“ за лимфно стадирание при УКПМ. Останалите образни методики са с по-добри резултати, но остават в процес на валидизация.¹¹

PICO 2.6. Несистематичен литературен обзор на данни за VI-RADS дефинира целите на системата по следния начин: (1) да стандартизира

мпМРТ на пикочен мехур; (2) да систематизира и унифицира описанието при МРТ; (3) да определи риска от мускулна инвазия – МНИКПМ срещу МИКПМ.¹² Системата може да се проложи при нелекувани (uVI-RADS scoring), при пациенти, имащи само диагностична TuTUR (tVI-RADS) и преди повторна TuTUR. Категорите се формират на базата на T2W морфологичната секвенция за оценка на цялост на muscularis propria. Крайна оценка на дебелина на мускулна инвазия се формира с помощта на DWI и DCE. По принцип МРТ не се използва при карцином *in situ* (CIS), а при МНИКПМ методът на мпМРТ се рилага при малки T1-тумори без инвазия на muscularis propria. Поради факта, че при повторна TuTUR 25% от T1-туморите са мускулно инвазивни, точното стадирание може да промени терапевтичния подход. При пациенти с НХТ и дефинитивно лъчехимиолечение (ЛХЛ) мпМРТ разграничава посттерапевтични промени (възпалителни и фиброзни) от туморен рецидив, демонстрирайки за T2W чувствителност, специфичност и точност за пълен патологичен отговор след ЛХЛ съотв. 43%, 45% и 44%. За оценка на терапевтичен отговор от индукционно ЛХЛ за стадий T2-T4aN0M0 DWI-секвенцията демонстрира достоверно по-добри специфичност (92%) и точност (80%) в сравние с T2W (45% и 44%) и DCE (18% и 33%). И трите секвенции имат лоша чувствителност за детекция на резидуален тумор (43-57%). Според типа на контрастиране DCE-секвенцията може да бъде индикатор за ефект от НХТ: промяна от ранно към късно

контрастиране корелира с пълен патологичен отговор след РЦ, а персистенция на ранно контрастиране – с лош терапевтичен отговор. Комбинирани на полуколичествени параметри на DCE подобрява разграничаване на резидуален тумор от химиотерапевтични промени с чувствителност и специфичност съотв. 75% и 100%.¹²

PICO 2.7. В систематичен и метаанализ на 6 проучвания с 1770 пациенти са оценени възможностите на VI RADS при МРТ за диагностициране на МИКПМ; регистрира се обща чувствителност и специфичност съотв. 0.83 (95%CI 0.70-0.90) и 0.90 (95%CI 0.83-0.95) със съотв. хетерогенност на изследванията (Q) 29.442% и 90.99% ($p < 0.01$; I^2 87.93%).¹³ Регресионният анализ показва, че брой на пациенти (> 205 срещу ≤ 205), сила на магнитното поле (3 срещу 1.5 T), T2-дебелина на среза (3 mm срещу 4 mm) и VI-RADS граничен скор (≥ 3 срещу ≥ 4) са сигнификантни фактори, повлияващи хетерогенността ($p \leq 0.03$). Заключениеето на авторите е, че системата VI-RADS демонстрира добра чувствителност и специфичност за определяне на МИКПМ.

PICO 3. Липсват ситематичен и/или метаанализ. В ретроспективно изследване на 91 МРТУ при УКППП показателите чувствителност, специфичност и точност са съотв. 74.3%, 96.8% и 93.7% за първи и 62.9%, 96.3% и 91.7% за втори изследовател.¹⁴ При пациенти с уретерален катетър или нефростомата показателите за първи изследовател са 86.2%, 99.5% и 97.7%, а за втори – 72.4%, 97.9% и 94.6%. Чувствителността на метода е 0.75 след веноз-

но контрастиране на тумори < 2 cm. Заклучава се, че прилагане на МРТУ с *gadolinium*-базирани контрастни материји трябва да бъде ограничено при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 mL/min поради риск от нефрогенна системна фиброза.

PICO 4. В систематичен анализ върху 11834 пациенти се оценява ролята на контраст-усилена КТ за диагностициране и мониториране на белодробни, чернодробни и лимфни метастази.¹⁵ При сравняване с интраоперативна находка за белодробни метастази се установява чувствителност от 78-88%, а за чернодробни метастази мултидетекторна КТ показва чувствителност от 65-85%. Методът DCE МРТ, сравнен с нативна МРТ, показва чувствителност от 90%. Използване на чернодробно-специфични контрастни материји (SPIO) дава противоречиви резултати при сравняване с контраст-усилена КТ; при лимфни метастази методът демонстрира добра чувствителност (65-85%), но слаба специфичност (30% фалшиво негативни резултати).

PICO 5. Липсват систематичен и/или метаанализ. Две големи проучвания (едно от които е проспективно) демонстрират добра повторяемост на резултати, въпреки различни статистически методи за оценка. *Ueno et al.* намират коефициент на вътрекласова корелация от 0.85 при резултати на петима специалисти по образна диагностика с различен опит.¹⁶ *Barchetti et al.* също съобщават за добра повторяемост на резултатите при двама специалисти, цитирайки K-коефициент от 0.731.¹⁷

РІСО 6. В систематичен и метаанализ се подчертава добра корелация на стойности на видим дифузионен коефициент (ADC) и степен на малигненост на КПМ, като в 3 от 5 цитирани проучвания се наблюдава статистически значима разлика в стойностите на ADC при КПМ с грейд (G) ≤ 2

и с $G \geq 3$ ($p < 0.01$).¹⁸ В друг метаанализ тази корелация се потвърждава.¹⁹ Проспективно проучване при МИКПМ показва добра корелация на количествени ADC-деривати (хомогенност и ентропия на ADC) с терапевтичен отговор от НХТ ($p < 0.05$); засега липсва метаанализ по темата.²⁰

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 1.** За диагностика и стадиране на уротелен карцином на горни пикочни пътища, мускулно инвазивен и метастатичен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат компютър-томографска урография [високо качество на доказателства].
- **РІСО 2.** При локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, кандидат за радикално лечение, клиницистите трябва да прилагат стадиране с компютър-томографска или магнитнорезонансна урография [високо качество на доказателства].
- **РІСО 2.1.** За диференциране на $\leq T1$ от $\geq T2$ преди и/или след първоначална трансуретрална резекция или за диагностициране на $\leq T1$ тумор при уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат магнитнорезонансна томография с цел отмяна на резекцията преди интравезикална терапия или за насочване към неoadювантна химиотерапия [високо качество на доказателства].
- **РІСО 2.2.** За разграничаване на T-всяко срещу T0 при уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат магнитнорезонансна томография преди и/или след първоначална трансуретрална резекция [ниско качество на доказателства].
- **РІСО 2.3.** За разграничаване на тумор $\leq T2$ от $\geq T3$ при уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат на магнитнорезонансна томография преди и/или след първоначална трансуретрална резекция или ререзекция с цел оценка на съотношение полза/вреда от неoadювантна химиотерапия [високо качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 2.4. За разграничаване на тумор < T4b от pT4b при първоначало стадиране на уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат магнитнорезонансна томография с цел приложимост на резекция срещу палиативно лъчелечение [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2.5. За детекция на регионално лимфно ангажиране при уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат компютър-томографско изследване [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2.6. За стандартизиране на описание на мултипараметрична магнитнорезонансна томография при уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат системата VI-RADS [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2.7. За подобряване на диагностицирането на уротелен карцином на пикочен мехур чрез магнитнорезонансна томография клиницистите трябва да прилагат система VI-RADS [високо качество на доказателства]. ■ PICO 4. За диагностициране на метастатични лезии от уротелен карцином клиницистите трябва да използват компютър-томография или магнитнорезонансна томография (при невъзможност за компютър-томография) [ниско качество на доказателства].
<p>СЛАБА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 3. При уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да прилагат магнитнорезонансна урография при противопоказания, свързани с употреба на контрастна материя и радиационна доза [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 5. При оценяване на наличие и степен на мускулна инвазия при доказан карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да използват стандартизиран протокол за мултипараметрична магнитнорезонансна томография и система за сратификация на риска VI-RADS, независимо от опита им [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 6. За оценка на отговор към неoadювантна терапия чрез магнитнорезонансна томография клиницистите биха могли да използват видимия дифузионен коефициент (ADC) и негови деривати като предиктивен биомаркер [ниско качество на доказателства].



Клиницистите трябва да използват мултипараметрична магнитнорезонансна томография при диагностика и стадиране на пациенти с уротелен карцином на пикочен мехур с оглед предимства на метода, независимо от по-висока цена в сравнение с компютър-томография.

ЛИТЕРАТУРА

- Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, et al. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010; 73 (2): 334-338
- Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): A systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2019; doi: 10.1007/s00345-019-02875-8
- Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163 (6): 1693-1696
- Kundra V, Silverman PM, Matin SF, et al. Imaging in oncology from the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 189 (4): 830-844
- Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: The role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol* 1996; 6: 129-133
- Sudah M, Masarwah A, Kainulainen S, et al. Comprehensive MR urography protocol: equally good diagnostic performance and enhanced visibility of the upper urinary tract compared to triple-phase ct urography. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0158673
- Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: Value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996; 201 (1): 185
- de Leon AD, Costa D, Pedrosa I. Role of multiparametric MR imaging in malignancies of the urogenital tract. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2016; 24 (1): 187-204
- Chen Z, Huang H, Yang J, et al. The diagnostic value of magnetic resonance urography for detecting ureteric obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2020; 1: 1-27.
- Gandhi N, Krishna S, Booth CM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for tumour staging of bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *BJU Inter* 2018; 122 (5): 744-753
- Fraczek M, Kamecki H, Kamecka A, et al. Evaluation of lymph node status in patients with urothelial carcinoma-still in search of the perfect imaging modality: A systematic review. *Review Transl Androl Urol* 2018; 7 (5): 783-803
- Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol* 2018; 74 (3): 294-306
- Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (3): 306-315
- Takahashi N, Glockner JE, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010; 183 (4): 1330-1336

15. Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: Recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int* 2010; 85 (1): 1-10
16. Ueno Y, Takeuchi M, Tamada T, et al. Diagnostic Accuracy and interobserver agreement for the vesical imaging-reporting and data system for muscle-invasive bladder cancer: A multireader validation study. *Eur Urol* 2019; 76 (1): 54-56
17. Barchetti G, Simone G, Ceravolo I, et al. Multiparametric MRI of the bladder: Inter-observer agreement and accuracy with the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) at a single reference center. *Eur Radiol* 2019; 29 (10): 5498-5506
18. Yoshida S, Koga F, Masuda H, et al. Imaging biomarker of urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2014; 21: 1190-1200
19. Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, et al. DWI as an imaging biomarker for bladder cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208 (6): 1218-1228
20. Nguyen HT, Mortazavi A, Pohar KS, et al. Quantitative assessment of heterogeneity in bladder tumor MRI diffusivity: Can response be predicted prior to neoadjuvant chemotherapy? *Bladder Cancer* 2017; 3 (4): 237-244

2.2.3. Хибридни функционални образни PET/CT-методи

Ирена Костадинова, Павел Бочев, Елена Пиперкова

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

PICO 1. При карцином на пикочния мехур (КПМ) FDG PET/CT демонстрира ли предимство пред конвенционални образни методи за рестадиране?

PICO 2. При мускулно инвазивен КПМ (МИКПМ) FDG PET/CT демонстрира ли предимство пред конвенционални образни методи за начално N- и M-стадиране?

PICO 3. При уротелен карцином (УК) на горни пикочни пътища (УКПП) FDG PET/CT демонстрира ли предимство пред конвенционални образни методи за начално N- и M-стадиране?

PICO 4. При КПМ FDG PET/CT, сравнена с конвенционални образни методи, демонстрира ли оптимална диагностична точност за оценка на първичен тумор?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. В несистематичен обзор се отчита предимство на FDG PET/CT пред конвенционални образни изследвания, водещо до промяна в терапевтичното поведение в условията на рестадиране при пациенти с КПМ.¹ В поредица от малки, но сравнително хомогенни, проучвания се отчита промяна в терапевтичното поведение на база FDG PET/CT, достигаща до 25% от пациентите както в условия на начално стадиране, така и специфично при рестадиране след радикална цистектомия (РЦ), конкретно спрямо рестадиране с конвенционална компютър-томография (КТ) и костна сцинтиграфия.²

³ Основна тежест при промяна в терапевтичното поведение имат случаи с олигометастатична или предполагаемо олигометастатична болест (ОМБ). В сравнително проучване на *Kitajima et al.* се сравнява диагностичната точност FDG PET/CT и КТ с контраст, като се отчита общо несигнификантно по-висока точност за PET/CT, но специално при детекцията на костни метастази сензитивността на метода надвишава в пъти тази на КТ (93.8% срещу 25%, $p = 0.0026$).⁴ В най-голямото до момента многоцентрово проучване на *Zattoni et al.* се отчитат сензитивност, специфичност и точност при рестадиране на

пациенти с УК след начално лечение (хирургично ± системно) на FDG PET/CT спрямо КТ, съответно 94% срещу 86%, 79% срещу 59% и 91% срещу 81%.⁵

PICO 2. В систематичен и метаанализ се оценява ролята на PET/CT, сравнена с конвенционални образни методи (КТ и магнитнорезонансна томография, МРТ) при стадиране и рестадиране на 1944 болни с УК, от които 1661 са изследвани за стадиране и 283 – при рестадиране.¹¹ Установява се, че FDG PET/CT е по-точен метод при оценка на лимфни възли, като при определяне на стадий чувствителността и специфичността са съотв. 41.8% и 91%, а при рестадиране – съотв. 94% и 93%. В метаанализ на общо 6 малки проучвания се отчита чувствителност и специфичност на FDG PET/CT по отношение на метастатична болест при КПМ съотв. 0.82 и 0.89.⁶ Резултатите обаче са обобщени и за стадиране, и за рестадиране, поради което не може да бъде изведена оценка на образната техника конкретно при стадиране. Куриозно е, че в същия метаанализ се отчита чувствителност и специфичност по отношение на детекция на първичен тумор от 0.9 и 1.0, което видимо противоречи на логиката. В единични проспективни проучвания насочено е сравнена диагностичната точност на FDG PET/CT с конвенционални образни изследвания, като се отчита изразено предимство по отношение на детекция на далечни метастази (включително на база пациент)⁸, но не и при оценка на нодално ангажиране⁷, където образните техники поначало са с незадоволителна чувствителност.


PICO 3. Липсват систематични и/или метанализи. В малки, предимно ретроспективни, проучвания е оценено наличие на известно предимство на FDG PET/CT спрямо КТ при детекция на далечни метастази (несигнификантно на база пациент, сигнификантно на база отделни лезии), което резултира в промяна на терапевтичното поведение при 20%.⁹ В ретроспективно, но голямо и добре структурирано проучване *Voskuilen et al.* отчитат чувствителност и специфичност на FDG PET/CT от 82% и 84% (сравнено с хистопатология), като наличие на PET-позитивни лимфни възли корелира с по-кратко време до прогресия.¹⁰ В конкретното проучване обаче липсва сравнение с друг образен метод.

PICO 4. Липсват систематични и/или метанализи. По правило визуализация на първичен КПМ и локорегионално стадиране е затруднено с PET/CT поради активност на пикочния мехур. Препоръчителен образен метод е МРТ, който е по-чувствителен от КТ и PET/CT, достигаща 91-100%.^{12, 13} Обнадеждаващи са проучвания за прилагане на PET/MRI при локална инвазия на КПМ; методът е с по-добри възможности за мекотъканно контрастиране и изобразяване на мускулна инвазия от PET/CT.¹⁴ Метаанализ доказва чувствителност на PET/CT от 80% при детекцията на първичен КПМ.¹³ Счита се, че за визуализация на първичен тумор изследването е с леко по-висока чувствителност от КТ (съотв. 85% срещу 77%), но по-малко специфично (25% срещу 50%), докато за регионални лимфни

<p>възли то е с по-висока чувствителност (57% срещу 33%) при еднаква специфичност (100%).¹⁵ За повишаване на чувствителността на визуализация на първичен тумор и регионални лимфни възли с PET/CT се препоръчва</p>	<p>обилна хидратация и форсирана диуреза с 20-40 mg <i>furosemide</i> и по-късно сканиране, при което се постига чувствителност и специфичност съответно 86.7% и 100%.¹⁶</p>
---	---

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 4. При пациенти с уротелен карцином FDG PET/CT не се препоръчва за детекция на първичен тумор и на локорегионална инвазия [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 1. При карцином на пикочен мехур след радикална цистектомия клиницистите биха могли да използват FDG PET/CT за рестадиране, специално при олигометастатична или предполагаемо олигометастатична болест [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат FDG PET/CT за прецизиране на далечно метастазиране [много ниско качество на доказателства]. ■ PICO 3. При уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат FDG PET/CT за прецизиране на далечно метастазиране [много ниско качество на доказателства].

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При интерпретация на FDG PET/CT след радикална цистектомия следва да се отчитат варианти на деривация на урината поради възможност за сериозни диагностични грешки.</i> ■ <i>При пациенти с уротелен карцином FDG PET/CT може да се използва като арбитражен метод за спорни/некатегорични находки от други образни изследвания (поради по-висока специфичност), но само ако обектите са локализирани извън структурите на пикочо-отделителната система.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagheri MH, Ahlman MA, Lindenberg L, et al. Advances in medical imaging for the diagnosis and management of common genitourinary cancers. *Urol Oncol* 2017; 35 (7): 473-491
2. Yang Z, Pan L, Cheng J, et al. Clinical value of whole body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection of metastatic bladder cancer. *Int J Urol* 2012; 19: 639-644
3. Ozturk H, Karapolat I. Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in restaging muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Exp Ther Med* 2015; 9: 717-724
4. Kitajima K, Yamamoto S, Fukushima K, et al. KFDG-PET/CT as a post-treatment restaging tool in urothelial carcinoma: Comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2016; 85 (3): 593-598
5. Zattoni F, Incerti E, Colicchia M, et al. Comparison between the diagnostic accuracies of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and conventional imaging in recurrent urothelial carcinomas: a retrospective, multicenter study. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43 (9): 2391-2399
6. Lu YY, Chen JH, Liang JA, et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012; 81 (9): 2411-2416
7. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57 (4): 641-647
8. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (26): 4314-4320
9. Tanaka H, Yoshida S, Komai Y, et al. Clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in upper tract urothelial carcinoma: Impact on detection of metastases and patient management. *Urol Int* 2016; 96 (1): 65-72
10. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, et al. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography for lymph node staging in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (1): 73-79
11. Cervino A, Cuppari L, Reccia P, et al. The role of PET/CT in the evaluation of patients with urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Med* 2018; 6: 77-89
12. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke P. PET/CT and MRT in bladder cancer. *J Cancer Sci Ther* 2012; S14 (1): 7692
13. Wang N, Jang P, Lu Y. Is 18F-FDG PET useful for detecting bladder lesions. A meta analysis. *Urol Int* 2014; 92: 143-149
14. Civelek A, Link J, Agarwal P, et al. FDG PET-MRI in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *JNM* 2017; 58: 753
15. Lodde M, Locombe L, Friede J, et al. Evaluation of 18F-FDG PET-CT with CT for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010; 106: 658-663
16. Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced diuresis and dual phase 18F-FDG PET-CT for restaging of urinary bladder cancer. *Ind J Radiol Imag* 2010; 20 (1): 13-19

2.2.4. Хибридни функционални образни SPECT/CT-методи

Соня Сергиева

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

PICO 1. При висок риск уротелен карцином (УК), особено при инвазивен УК на пикочен мехур (УКПМ), костна скintiграфия с последващо прицелно SPECT/CT изследване демонстрира ли клинична полза за предлечбно стадиране на болестта?

PICO 2. При висок риск УК костна скintiграфия с последващо прицелно SPECT/CT изследване демонстрира ли клинична полза за определяне на терапевтично поведение?

PICO 3. При УК на горни пикочни пътища предоперативна динамична нефроскintiграфия с последващо SPECT/CT изследване демонстрира ли клинична полза за оценка на ипсилатерална бъбречна обструкция и релативна разделна бъбречна функция?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Липсват систематичен и/или метанализ. Проведено е кохортно проучване на популационно ниво, предназначено да оцени ролята на целотелесна костна скintiграфия за предоперативно стадиране на болни с УКПМ, при които е показана радикална цистектомия (РЦ).¹ Анализирани са данни на 5573 болни, при които е направена РЦ. При 1754 (31%) от тях, на възраст между 66 и 99 години, е проведена предоперативна костна скintiграфия. Резултатите показват, че основни индикации за стадираща целотелесна костна скintiграфия при високорискова болест са следните:

локално авансирал туморен процес – рТ3/Т4, ниско диференциран хистологичен вариант – G3 с мускулна инвазия, повишени стойности на алкална фосфатаза (AP) и клинична симптоматика от страна на костни и ставни структури. Установени са костни метастатични огнища при 27% от болните с висок риск. За повишаване на специфичността на изследването се препоръчва провеждане на компютър-томография (КТ) или SPECT/CT при неясни скintiграфски образи. В друго клинично изпитване са обобщени данни от предоперативна костна скintiграфия при 179 болни с УКПМ.² Костни

вторични лезии са диагностицирани при 61.5% от болните с дълбока мускулна инфилтрация, при 19.2% от пациентите с повърхностна инвазия и при 7.7% – без инвазия на туморния процес.

РІСО 2. Липсват систематичен и/или метанализ. Резултати от кохортно проучване на популационно ниво за определяне на ролята на стадираща целотелесна костна сцинтиграфия при болни с УКПМ, показани за РЦ, установяват, че при диагностика на вторични костни лезии следва отказ от РЦ, а метод на избор е палиативна терапия.¹ Това е от особено значение при болни, провели неoadjuвантна химиотерапия, при които е необходимо да се приложи мултидисциплинарен подход на лечение.^{1,2}

РІСО 3. Липсват систематичен и/или метанализ. Анализ на данни от ретроспективно проучване за предоперативна диагноза на ипсилатерална бъбречна обструкция и хидронефроза и за разделна релативна бъбречна функция при УК на горни пикочни пътища използва компютър-томографска урография (КТУ) и динамична нефросцинтиграфия, а резултатите са сравнени с патохистологични данни след хирургично лечение (радикална нефроретеректомия). Осемдесет и двама от всички болни изпълняват критерии за включване, 26 от тях (31.7%) са с локално авансирала болест, съотв. в стадий рТ3/рТ4, докато 56/82 (63.4%) са диагностицирани в по-ранен стадий – рТ2. Критерии за ипсилатерална бъбречна обструкция са детерминирани от ретенционни нефрограми, визуализирана е бъбречна кортикална атрофия с

асоциирани хидронефроза, хидрокаликоза, пиелектазия или хидроуретер и е определена релативна бъбречна функция. Резултатите показват, че 10/26 (38.5%) от болните с локално авансирала болест са с ипсилатерална обструктивна уропатия, като процентът за стадий рТ2 е 21/56 (37.5%), т.е. не при всички пациенти в напреднал стадий се наблюдава пълна функционална ренална обструкция. Посочва се, че при 70% от болните с ипсилатерална обструкция първичният тумор е локализиран в уретер, което се оказва най-важен фактор в това проучване. Друг основен извод касае значението на разделна релативна бъбречна функция за определяне на терапевтично поведение при УК на горни пикочни пътища. „Златен стандарт“ за лечение е радикална нефроретеректомия с резекция на стена на пикочен мехур около уретералния орифициум. При болни с двустранно нарушена бъбречна функция това лечение е неприложимо, като се прилагат алтернативни оперативни интервенции, целящи съхранение в максимална степен на функциониращ бъбречен паренхим, или се подхожда комплексно, включвайки други лечебни методи. Динамичната нефросцинтиграфия е от съществено значение за определяне на бъбречна функция на контралатерален бъбрек при следоперативно проследяване на УК на горни пикочни пътища.^{3,4} Приложение на SPECT/CT повишава в значителна степен диагностичната точност на динамичната нефросцинтиграфия, което намира практическо приложение за установяване на наличие и степен на предоперативна ипсилатерална бъбречна обструкция.⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

РІСО 1-2. При висок риск уротелен карцином на пикочен мехур (локално авансирал туморен процес – рТ3/Т4, нискодиференциран хистологичен вариант – G3 с мускулна инвазия, повишени стойности на серумна алкална фосфатаза и костноставна симптоматика) клиницистите трябва да провеждат стадираща целотелесна костна сцинтиграфия с цел определяне на терапевтично поведение [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 3. При уротелни карциноми на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да прилагат динамична нефросцинтиграфия с последващо SPECT/CT изследване за идентифициране и класифициране на предоперативна ипсилатерална бъбречна обструкция и за определяне на релативна разделна бъбречна функция [ниско качество на доказателства].



- *Предоперативна целотелесна костна сцинтиграфия трябва да се провежда при болни с карцином на пикочния мехур с висок риск.*
- *За повишаване на специфичността на изследването се препоръчва провеждане на компютър-томография или SPECT/CT при неясни сцинтиграфски образи.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Turner RM II, Yabes JG, Davies BJ, et al. Variations in preoperative use of bone scan among medicare beneficiaries undergoing radical cystectomy. *Urology* 2017; 103: 84-90
2. Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18 (3): 203-208
3. Amirian MJ, Radadia K, Narins H, et al. The significance of functional renal obstruction in predicting pathologic stage of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2014; 28 (11): 1379-1383
4. Fried JG, Morgan MA. Renal Imaging: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 73 (4): 552-565
5. Park J, Bae S, Seo S, et al. Measurement of glomerular filtration rate using quantitative SPECT/CT and deep-learning-based kidney segmentation. *Sci Rep* 2019; 9: 4223

2.3. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**2.3.1. Биопсия чрез трансуретрална резекция на пикочен мехур***Красимир Янев, Марин Георгиев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. Анблок резекция на тумор на пикочен мехур (АРПМ) представлява ли алтернатива на „класическата“ техника за трансуретрална резекция на пикочен мехур (ТуТУР) по отношение на ефективност и безопасност?

PICO 2. При първична ТуТУР наличие на детрузорен мускул (ДМ) в хистологичния препарат представлява ли показател за качество на резекция и предиктор за рецидив при първа проследяваща цистоскопия?

PICO 3. Биполярна ТуТУР представлява ли алтернатива на монополярна резекция по отношение на ефективност и безопасност?

PICO 4. При ТуТУР използване на фотодинамична диагностика (PDD), медирана с 5-аминолевулинова киселина, притежава ли предимства спрямо стандартната бяла светлина по отношение на чувствителност и специфичност?

PICO 5. При ТуТУР използване на теснолентово изобразяване (narrow band imaging, NBI), сравнено със стандартна бяла светлина (WLI), понижава ли риска от рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Метаанализ на 16 проучвания с 2262 пациенти сравнява ефективност и безопасност на АРПМ и класическата техника на ТуТУР.^{1, 2} Не се установява статистически значима разлика по отношение на оперативното време при двете техники (WMD -0.173; 95%CI -0.533-0.186, $p = 0.345$). Липсва достоверна разлика и по отношение на време до декатетеризация (WMD

-2.773; 95% CI -3.169-2.374, $p < 0.001$), болничен престой (WMD -2.142; 95%CI -3.940-0.344, $p = 0.02$), продължителност на постоперативна иригация на пикочен мехур (WMD -3.627; 95%CI -4.120-3.134, $p = 0.001$), проява на обтураторна реакция (OR 0.072; 95%CI 0.028-0.186, $p < 0.001$), честота на перфорация на пикочен мехур (OR 0.165; 95%CI 0.038-0.720, $p = 0.016$) и честота на

постоперативна стеноза на уретерален остиум (OR 0.698; 95%CI 0.230-2.124, $p = 0.527$). В рамките на метаанализа честотата на наличие на ДМ в хистологичния препарат е статистически по-висока в групата на АРПМ (OR 1.269; 95%CI 1.062-1.518, $p = 0.009$). Честотата на рецидив на първа и трета година в групата на АРПМ е достоверно по-ниска (OR 0.565; 95%CI 0.336-0.952, $p = 0.032$), (OR 0.754; 95%CI 0.610-0.933, $p = 0.009$). Не се установява значима разлика в честотата на рецидив при двете групи на втора година (OR 0.577; 95%CI 0.307-1.085, $p = 0.088$).

РІСО 2. Липсват систематичен и/или метанализ. Проспективно проучване на 356 пациенти, при които е извършен ТуТУР, са разделени в две групи: болни, при които в първичния хистологичен препарат присъства ДМ – 241 пациенти (67.7%) и такива, при които ДМ липсва – 115 пациенти (32.3%).³ Честотата на рецидив при първа цистоскопия се установява съответно в 21.7% от случаите в групата с наличен ДМ и в 44.4% от случаите в групата с липсващ ДМ (OR 2.9; 95%CI 1.6-5.4, $p = 0.0002$). При анализ на интраоперативни и периперативни фактори [туморен размер, мултифокалност, стадий и грейд (G) на болестта, опитност на хирурга (повече или по-малко от 5 годишен опит)] като основен предиктор за наличие на ДМ в хистологичния препарат статистически се доказва опитът на оператора.

РІСО 3. Метаанализ на 8 проучвания (6 от които са рандомизирани) сравнява ефективност и безопасност на биполярна (bTURBT) и монополярна (mTURBT) ТуТУР.⁴ Резултатите показват, че bTURBT се свързва с достоверно по-кратко оперативно време ($p = 0.002$), по-кратък болничен престой

($p < 0.001$), по-малка кръвозагуба ($p < 0.001$) и по-кратко време до декатетеризация ($p = 0.004$). От друга страна, bTURBT се характеризира с по-ниска честота на усложнения като обтураторна реакция ($p < 0.001$) и перфорация на ПМ ($p = 0.003$). Не се установява статистически значима разлика по отношение на честота на рецидив на втора година между двете групи.

РІСО 4. Метаанализ на 27 проучвания с 2949 пациенти сравнява чувствителност и специфичност на фотодинамична диагностика (PDD), медирана с 5-аминолевулинова киселина, и използване на стандартна бяла светлина (WLC) при провеждане на ТуТУР.⁵ Методът на PDD се характеризира с по-висока чувствителност (92%; 95%CI 80-100% срещу 71%, 95%CI 49-93%), но по-ниска специфичност (57%; 95%CI 36-79% срещу 72%, 95%CI 47-96%) спрямо WLC. Чувствителността на PDD за откриване на високорискови тумори е статистически по-висока от WLC (89% [6-100 %] срещу 56% [0-100%]), докато в групата на нискорискови тумори чувствителността на двата метода е близка (92% [20-95%] срещу 95% [8-100%]). Използването на PDD при ТуТУР се свързва с по-ниска честота на рецидив на болестта при контролна цистоскопия (RR 0.37; 95%CI 0.20-0.69) и по-дълъг период на преживяемост без рецидив (ПБР) (RR 1.37; 95%CI 1.18-1.59) в сравнение с WLC.

РІСО 5. Метаанализ на 6 проучвания с 1084 пациенти сравнява използването на NBI и WLI по време на ТуТУР.⁶ Провеждането на NBI-ТуТУР се свързва с достоверно понижен риск от рецидив на болестта на трети месец (RR 0.39; 95%CI 0.26-0.60, $p < 0.0001$), на първа (RR 0.52; 95%CI 0.40-0.67, $p < 0.00001$) и на втора година (RR 0.60; 95%CI 0.42-0.85, $p = 0.004$) в сравнение с WL-ТуТУР.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. Клиницистите трябва да предлагат анблок резекцията на тумор на пикочен мехур като безопасна и ефективна алтернатива на класическата трансуретрална резекция с цел диагностика и лечение [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. Клиницистите трябва да обсъждат наличие на детрузорен мускул в хистологичния препарат при първична трансуретрална резекция на тумор на пикочен мехур като независим предиктор за качество на проведено лечение и за риск от рецидив при първа проследяваща цистоскопия [умерно качество на доказателства].
- PICO 3. Клиницистите трябва да обсъждат използване на биполярна трансуретрална резекция на тумори на пикочен мехур като ефективна и безопасна алтернатива на монополярна резекция или като метод на избор в ежедневната урологична практика [високо качество на доказателства].
- PICO 4. При високорискова болест клиницистите трябва да обсъждат използване на фотодинамична диагностика (PDD), медирана с 5-аминолевулинова киселина, с цел повишаване на чувствителност, снижение на честота на рецидиви и удължаване на преживяемост без рецидив [високо качество на доказателства].
- PICO 5. Клиницистите трябва да обсъждат използване на теснолентово изобразяване (NBI) по време на трансуретрална резекция на тумор на пикочен мехур с цел редукция на риск от рецидиви [високо качество на доказателства].



- *При пациенти с клинични, образни и цистоскопични данни за карцином на пикочен мехур следва да се проведе трансуретрална резекция на съмнителни лезии. Препоръчва се резекцията да се състои от следните стъпки: уретроскопия, систематичен оглед на пикочен мехур (мехурна шийка, интеруретерна плика и уретерални остиуми, латерални стени, задна стена, фундус, предна мехурна стена), резекция на туморни лезии, щателно описание на манипулацията в оперативен журнал.*



- **Присъствието на детрузорен мускул в хистологичния препарат трябва да представлява приоритет за оператора. „Дъното“ на лезията следва да се изпрати като отделен хистологичен препарат с цел точно стадиране.**
- **Препоръчва се разделяне на материалите от различни области на мехура като отделни хистологични препарати.**
- **Биопсия на простатна уретра се препоръчва в случаи с повишен риск от простатно ангажиране: тумор в областта на мехурна шийка, карцином *in situ* или наличие на видими лезии на простатна уретра.**
- **При наличие на техническа възможност следва да се използват техники за фотодинамична диагностика (PDD) или теснолентово изобразяване (NBI).**
- **Необходимо е операторът да познава особеностите както на монополярната, така и на биполярната резекция и да владее безопасното и ефективно прилагане на техниките.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Witjes JA, Bruins M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2018. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf>
2. Huang T, Wu T, Yang Q, et al. Comparison of the safety and efficacy of enucleation of nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral resection of nonmuscleinvasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMS Urology* 2019; doi: 10.21203/rs.2.14352/v1
3. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010; 57 (5): 843-849
4. Zhao Ch, Kun T, Yang H, et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *J Endourol* 2016; 5-12
5. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (1): 3-10
6. Kang W, Cui Z, Chen Q, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Onco-target* 2017; 8 (14): 23880-23890

2.3.2. Уринарна цитология*Свитлана Бачурска, Светлана Христова***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При какъв контингент пациенти цитопатологичното изследване на урина намира проложение за откриване на уротелен карцином (УК)?

PICO 2. Кои са морфологичните методи за цитопатологично изследване на уринарен тракт?

PICO 3. Какви са изискванията за микроскопска оценка при уринарна цитология?

PICO 4. Каква е диагностичната стойност, специфичност/сензитивност за откриване на уротелна неоплазия при цитоморфологично изследване?

PICO 5. За диагностика на карцином на пикочен мехур или детекция на рецидив прилагане на ImmunoCyt™ или цитология, базирана на течност (BD SurePath Pap test), превъзхождат ли конвенционална уринарна цитология по чувствителност и специфичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. В исторически аспект цитологично изследване (ЦИ) на спонтанно отделена урина е неинвазивен метод, използван за откриване на УК, първоначално като скринингов подход при високорискова популация, подложена на въздействие от химични канцерогени.^{1,2} Препоръчва се при пациенти с неясна хематурия и за мониториране и проследяване на пациенти с УК, диагностициран след трансуретрална резекция (ТУТУР), с оглед откриване на туморен рецидив.^{3,4} В метаанализ на 17 изследвания върху 5908 пациенти се заключава, че уринарна цитология може да бъде подходяща като помощен метод при откриване на УК на пикочен мехур чрез комбиниране с други диагностични

методи с висока чувствителност.⁵ В систематичен обзор върху 79 пациенти се заключава, че комбинация от цистоскопия и уринарна цитология може да подобри степента на откриване на тумори на пикочен мехур и да намали броя на ненужни биопсии (чувствителност и за двата метода – 83.3%).⁶

PICO 2. Клинико-морфологичните методи за ЦИ включват спонтанно отделена урина, смивове или четкова биопсия при ендоскопия на пикочен мехур (ПМ) и горни пикочни пътища (ГПП). Материалите от урина или ендоскопски смив трябва да се изследват непосредствено след добиването им с оглед запазване на клетъчните елементи. Възможно е съхраняване в хла-

дилник за период не повече от 24 часа само на материали, които вече са подготвени за последващо цитологично изследване – фиксирани на въздух, в 50% алкохол, центрофугати или материали от течна цитология.^{1,7}

РІСО 3. Цитологичната оценка се осъществява по Парижката система (TPS), която е първи международен опит за стандартизиране на уринарната цитология.^{8,9} Включва две категории: адекватност и описание на клетъчния състав. Адекватността при материали от спонтанно отделена урина не е напълно дефинирана. По правило в цитологичните препарати, освен суперфициални клетки, трябва да бъдат налични и клетки от базални и интермедиерни уротелни слоеве. Диагностичният формат изисква подробно описание на находката с оценка на атипични или сигурни туморни клетки (Табл. 1, 2).⁹

РІСО 4. В метаанализ, включващ 17 проучвания върху 5908 пациенти с УК на пикочен мехур, диагностичната стойност на ЦИ показва изразена хетерогенност на резултатите в 98.6% ($p < 0.01$). Средната сензитивност, специфичност и позитивност е между 0.37 и 15.76.⁵ При изследване на спонтанно отделена урина се разчита на екسفолрирани повърхностни туморни клетки главно при ендофитни карциноми. Този метод е с ниско ниво на сензитивност (20-50%) за откриване на високо диференцирани неоплазми, вкл. уротелен папилом, УК с нисък малигнен потенциал (граничен) и високо диференциран (G1-3) уротелен папиларен карцином според WHO класификацията.¹⁰

¹¹ Основните причини за ниска диагностична стойност се определят от два фактора: туморните клетки при високо диференцирани тумори не се отделят в урината поради добрата им кохезивност и цитоморфологичните им харак-

теристики са много подобни на нормален уротел.⁶

РІСО 5. ImmunoCyt™ е имунофлуоресцентен тест за идентифициране на два различни муцина и гликозилиран карциноембрионален антиген с високо молекулно тегло (CEA), присъстващ в уротелни тумори.¹² Метаанализ на 15 проучвания с 12491 пациенти интерпретира чувствителност, специфичност и съотношение на диагностични шансове на ImmunoCyt™ срещу конвенционална уринарна цитология.¹³ Стойностите на тези параметри са съотв. 0.75 (0.73-0.77) срещу 0.45 (0.43-0.48), 0.73 (0.72-0.74) срещу 0.97 (0.96-0.97) и 10.97 (7.53-15.99) срещу 16.40 (10.57-25.46), т.е. ImmunoCyt™ демонстрира висока чувствителност, но ниска специфичност. Чувствителността и на двата метода нараства с увеличаване на туморните грейд и стадий. В анализираниите проучвания е установена хетерогенност. Авторите заключават, че комбинацията от двата метода може да подобри точността на диагнозата. Диагностичната стойност на цитология, базирана на течност (ЦБТ), е интерпретирана сравнително в метаанализ на 19 проучвания с 8293 пациенти.¹⁴ Резултатите показват, че общата чувствителност и специфичност на метода срещу конвенционална цитология са съотв. 0.58 (0.51-0.65) и 0.96 (0.93-0.98), съотношението на диагностичните коефициенти (DOR) е 31 (18-56), а площта под кривата (AUC) на обобщената работна характеристика (SROC) е 0.83 (0.80-0.86). В сравнение с високостепенен чувствителността на откриване на нискостепенен УК е достоверно по-ниска (HR 0.54 (0.43-0.66), $p < 0.001$), но въпреки това, не се наблюдава значимо подобрене на чувствителността спрямо конвенционална цитология (HR 1.03 (0.94-1.14), $p = 0.524$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

ВИСОКА

- RICO 1. При пациенти с хистологично диагностициран уротелен карцином на пикочен мехур с непълна трансуретрална резекция или за откриване на рецидиви клиницистите трябва да обсъждат цитологично изследване на спонтанно отделена урина [ниско качество на доказателства].
- RICO 1. При ендоскопски урологични манипулации клиницистите трябва да обсъждат цитологично изследване на смив/четкова биопсия от пикочен мехур или горни пикочни пътища като допълнителен диагностичен метод [ниско качество на доказателства].
- RICO 2. За изследване на течни материали от спонтанно отделена урина, смив от пикочен мехур или горни пикочни пътища клиницистите трябва да използват специализирани лабораторни техники за клетъчно обогатяване [много ниско качество на доказателства].
- RICO 3. Уринарната цитологична оценка/отговор трябва да се извършва по Парижката система и да включва адекватност плюс описание на клетъчен състав, наличие на атипични клетки и наличие на уротелни туморни клетки с визирана степен на диференциация [високо качество на доказателства].

СЛАБА

- RICO 1. При пациенти с неясна хематурия клиницистите биха могли да обсъждат цитологично изследване на спонтанно отделена урина за верификация на атипични клетки [ниско качество на доказателства].
- RICO 4. При екзофитни папиларни лезии клиницистите биха могли да прилагат цитологично изследване на ендоскопски смив/четкова биопсия поради очаквана висока чувствителност на метода [много ниско качество на доказателства].
- RICO 5. За подобряване на точността на уринарната цитология клиницистите биха могли да използват имунофлуоресцентни методи (ImmunoCyt™) [ниско качество на доказателства].



- Цитопатологично изследване на спонтанно отделена урина трябва да се извършва по изискване на лекуващия уролог според клинични показания.
- За цитопатологична диагностика върху спонтанно отделена урина се изисква изследване на сутрешно отделена урина, след добър тоалет (измиване) и отстраняване на първа порция.
- За цитопатологична диагностика върху спонтанно отделена урина и/или смивове от пикочен мехур/бъбречно легенче се изисква урината/смивът да бъде предоставена в кратък срок (до 1-2 часа) за обработка в съответна цитологична лаборатория.
- За цитологично изследване, предвидено за по-късен етап (до 24 часа), е необходимо прибавяне към течните материали на консервант или използване на течна цитология.
- Според приложимите методи в България се препоръчва клетъчно обогатяване на материали от урина/смивове от пикочен мехур или горни пикочни пътища чрез камера на Saук-Стойанов или използване на цитоцентрофуга.
- Препоръчително е изготвяне минимум на два цитологични препарата, оцветени по May-Grünwald-Giemsa и Cytocolor или по Papanicolaou.
- Не се препоръчва използване на оцветяване по Н&Е поради ниска диагностична стойност за верификация на клетъчни и ядрени характеристики при разпознаване на атипични/туморни клетки.
- Патоморфологично цитологично изследване на материали от уринарен тракт в контекста на туморна цитология трябва да се извършва в клиници по обща и клинична патология от лекари с професионален опит в областта на цитологичната диагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985; 29: 810-816
2. Marsh GM, Leviton LC, Talbott EO, et al. Chemical workers' health registry study: I. Notification and medical surveillance of a group of workers at high risk of developing bladder cancer. *Am J Ind Med* 1991; 19: 291-301

3. Iczkowski KA, Katz G, Cascione CJ. Postoperative bladder washing cytology after transurethral resection. Can it predict the recurrence of urothelial carcinoma? *Acta Cytol* 2004; 48: 380-384
4. Sullivan PS, Chan JB, Levin MR, Rao J. Urine cytology and adjunct markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Am J Transl Res* 2010; 2 (4): 412-440
5. Xie Q, Huang Z, Zhu Z, et al. Diagnostic value of urine cytology in bladder cancer. A meta-analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2016; 38 (1): 38-44
6. Pannek J, Rademacher F, Wollner J. Clinical usefulness of urine cytology in the detection of bladder tumors in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Res Rep Urol* 2017; 9: 219-223
7. Zhu Ch-Z, Ting H-N1, Ng K-H, Ong T-A. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer* 2019;10 (17): 4038-4044
8. Amin MB, Smith SC, Reuter VE. Update: 2nd international consultation on bladder cancer. *Modern Pathol* 2015; 28: 612-630
9. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. The Paris system for reporting urinary cytology: The quest to develop a standardized terminology. *Acta Cytol* 2016; 60: 185-197
10. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37
11. Urothelial tumours. In WHO classification of the urinary system and male genital organs. Ed. Moch H, Humfrey PA, et al. 4th ed., IARC, Lyon, 2016: 77-115
12. Feil G, Zumbrel A, Paulgen-Nelde HJ, et al. Accuracy of the ImmunoCyt assay in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Anticancer Res* 2003; 23(2A): 963-967
13. Yang M, Zheng Z, Zhuang Z, et al. ImmunoCyt™ and cytology for diagnosis of bladder carcinoma: A meta analysis. *Clin Med J (Engl)* 2014; 127 (4): 758-764
14. Luo U, She D-L, Xiong H, et al. Diagnostic value of liquid-based cytology in urothelial carcinoma diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0134940

Таблица 1. Клетъчни елементи, намиращи се в спонтанно отделена урина/ендоскопска смив от пикочен мехур⁸

- Уротелни клетки от базални, интермедиерни слоеве или суперфициални (т.нар. umbrella cells)
- Плоски епителни клетки от областа на тригонум, дистална уретра или вагина, или при плоскоклетъчна метаплазия
- Други клетъчни типове:
 - жлезни клетки от простата, ендометриум, гландуларен цистит, парауретрални
 - десквамирани клетки от бъбречни тубули
 - клетки от семенни везикули, спорадично установявани при възрастни пациенти
 - лимфоцити, левкоцити при възпалителни процеси

Таблица 2. Диагностични категории за оценка на цитологични находки според Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2016⁹

- Недиагностични/недостатъчни за цитологична оценка
- Негативни за наличие на високо диференциран УК
- Наличие на атипични уротелни клетки
- Атипични уротелни клетки с подозрение на високо диференциран УК
- Туморни клетки, съответстващи на ниско диференциран УК
- Туморни клетки, съответстващи на високо диференцирана уротелна неоплазма
- Други: първични, вторични неоплазми и смесени лезии

2.3.3. Патологична диагностика и класификация на уротелни карциноми

Светлана Христова, Милен Караиванов, Савелина Поповска, Свитлана Бачурска

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

PICO 1. При мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНИКПМ) патологичното субстадиране на пациенти с pT1 категория притежава ли прогностична стойност, свързана с онкологични резултати?

PICO 2. Хистологичните варианти на уротелен и неуротелен мускулно инвазиращ (МИКПМ) и метастатичен (МКПМ) карцином на пикочен мехур притежават ли прогностично и клинично влияние върху онкологичните резултати?

PICO 3. При уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКГПП) кои тъкан-базирани маркери притежават прогностична стойност и влияят върху вземане на клинични решения?

PICO 4. За диференциация между уротелен (УК) и простатен (ПК) карцином кои морфологични и имунохистохимични параметри притежават подходящ клиничен контекст и приложение в ежедневната практика?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

Наративен анализ. Над 90% от уротелните (преходноклетъчни) карциноми възникват в пикочен мехур, а около 5-10% са с локализация в горен уринарен тракт (уретери и бъбречно легенче). Хистологичната диагностика се базира на разнообразни клиничко-морфологични методи за добиване на тъканен материал, включващи туморна трансуретрална резекция (ТуТУР) при формации на пикочен мехур или материали от хирургична интервен-

ция, вкл. парциална резекция/радикална цистектомия (РЕ), уретеректомия и нефректомия, според анатомичната локализация на неоплазмата.¹

1. Какви са изискванията за патоморфологично изследване и оценка на материали от ТуТУР при тумори на пикочен мехур?²⁻⁴

1.1. За постигане на по-прецизна диагностика е препоръчително изследване на адекватен брой тъканни фрагменти, оценени макроскопски и/

или изследване на целия биопсичен материал, разпределен в оптимален брой биопсични парафинови блокове.

1.2. При първично диагностицирани или рецидивни уротелни тумори хистологичната оценка изисква определяне на хистологичния класификационен вариант и степен на диференциация (G) (Табл. 1).

1.3. Прецизната микроскопска оценка на материали от ТуТУР има основно клинично предиктивно и прогностично значение за определяне на pT-стадий според дълбочина на туморна инвазия в субепителна съединителна тъкан (lamina propria/субмукоза) (pT1) или в muscularis propria (pT2). При папиларни тумори инвазия се установява най-често в основата на тумора и много рядко в съдовия ствол. Дълбочината на разпространение на тумора е важен прогностичен фактор при инвазивен уротелен карцином (УК). Микроскопската оценка за ниво на инвазия при pT1 все още не е стандартизирана главно поради липса на реална пространствена ориентация на тъканните фрагменти, включени в биопсичните блокове. Независимо от това, се препоръчва патологоанатомично определяне на степен на инвазия в lamina propria по максимален размер на инвазивен фокус (дълбочина в mm) или по анатомични нива (над, на ниво или под muscularis mucosae). При карциноми, инвазиращи muscularis propria, определянето на дълбочина на инвазия е несигурно, тъй като мастна тъкан може да присъства както в lamina propria, така и в обема на muscularis propria.²

1.4. При тумори на покочен мехур, инфилтриращи в субепителна тъкан/lamina propria (pT1), съдова инвазия би могло да се хипердиагностицира върху рутинни хистологични срезове, оцветени по H&E. Макар и с несигурна диагностична стойност, оценката би могла да бъде подкрепена с имунохистохимично изследване (ИХХ) за ендотелни маркери (CD31, CD34), верифициращи съдови пространства с налични туморни емболи. Проблемът е свързан с трудно идентифициране на артефициално „отлепени“ от околната строма/ретракция на туморни клетки или туморни гнезда.²

1.5. Адекватността на биопсично изследвани материали от ТуТУР се определя спрямо налични субепителни тъкани и фрагменти от muscularis propria или диференцирано изследване на предварително определен от уролога тъканен материал от т.нар. „дъно“ на туморната формация.²

1.6. В биопсични материали наличието на фрагменти от простатна жлеза се оценяват индивидуално. Ангажирането на жлезата може да се дължи на няколко различни варианта. Туморите (плосък карцином *in situ*, папиларен или инвазивен) могат да се разпространят по протежение на простатната част на уретрална лигавица, периуретрални простатни жлези и впоследствие да навлязат в простатна строма (т.нар. трансуретрален лигавичен път). Друг вариант е, когато инфилтрират през стената на пикочния мехур към основата на простатна жлеза. При ангажиране на екстравезикални тъкани е възможно и локално разпространение към простата. Последните два

механизма се считат за пряка трансмурална инвазия, която според класификация TNM8 се дефинира в стадий pT4, а трансуретрална интрапростатна туморна инвазия се изключва от стадий pT4a.^{4,4a}

2. Какви са изискванията за патоморфологична диагностика и оценка при изследване на материали от цистектомия и тумори на горен уринарен тракт?⁴⁻⁶

Задължителните параметри, които трябва да бъдат включени в описанието, са:

- 2.1. Общ брой позитивни спрямо общ брой изследвани лимфни възли.
- 2.2. Наличие или отсъствие на транскапсулна инвазия при позитивни лимфни възли.
- 2.3. Размер на най-голяма по обем метастаза в лимфни възли, микроскопски определена в mm.
- 2.4. Хистологичен вариант и степен на диференциация (G) по WHO/ISUP стандарт (Табл.1).
- 2.5. Наличие на лимфоваскуларна инвазия.
- 2.6. Неинвазивен папиларен карцином (pTa) или асоцииран с карцином *in situ* (pTins).
- 2.7. Неинвазивен папиларен карцином (pTa) и/или карцином *in situ* (pTins), асоциирани с инвазивни карциноми.
- 2.8. При локализация в бъбречно легенче се оценява (описва) наличие

или липса на интратубуларно разпространение на *in situ* уротелен карцином в събирателни каналчета, без стромна инвазия.⁶

3. Какви са изискванията за обща хистологична оценка на класификационните варианти при тумори на уринарен тракт?⁷⁻¹⁴

Понастоящем хистологичната оценка се извършва според класификационни форми в препоръките на WHO/ISUP от 2016 г. и ASCO/CAP от 2017 г. (Табл.1). Над 95% от карциномите на пикочен мехур, бъбречно легенче и уретер са с уротелен произход (УК-и). Според кликоморфологичните форми те се подразделят в две основни групи: папиларен (неинвазивен/инвазивен) и непапиларен инвазивен карцином. Независимо от самостоятелно дефинираните хистологични единици, при УК се описват и смесени варианти, изискващи прецизна морфологична оценка и верификация. Има се предвид разграничаване на класически УК с налична огнищна плоскоклетъчна, жлезна, папиларна или герминативноклетъчна диференциация спрямо „чисти“ варианти на плоскоклетъчен, аденокарцином или Müllerian тип неоплазми.¹

3.1. Неинвазивни уротелни лезии. Оценката включва карцином *in situ*, неинвазивен папиларен УК, папиларна неоплазма с нисък малигнен потенциал, уротелен папилом (вкл. инвертен тип) и уротелна пролиферация с неясен малигнен потенциал.^{8,10}

3.1.1. Уротелен карцином *in situ* (CIS). Развива се в повърностния епи-

тел при запазена базална мембрана. Основно е локализиран в пикочен мехур, много често е с мултифокалност. Според неговото разположение в обема на мехура в 6% до 60% от случаите ангажира уретер, а в 20-67% може да инфилтрира простатна уретра. Хистологично се оценява като плоска интраепителна уротелна лезия, изградена от плеоморфни клетки с хиперхромни ядра, неправилни нуклеоли и нарушанен клетъчен поларитет.^{7, 8} Прогностичното и предиктивно значение на CIS не е напълно изяснено. Независимо че се приема като преинвазивна лезия, понастоящем липсват системни клиникоморфологични проучвания относно честота и риск за прогресия в инвазивен карцином.⁸ Преобладаващият контингент от пациентите биха имали отговор към интравезикална BCG-терапия на фона на последващ рецидив и/или прогресия в 25% от случаите, главно при мултифокална локализация.¹²

3.1.2. Неинвазивна папиларна уротелна неоплазма.^{8, 10} Според WHO 2016 категорията включва уротелен папилом, папиларна уротелна неоплазма с нисък малигнен потенциал и високо/нискодиференциран папиларен УК. По епидемиологични данни неинвазивните папиларни УК-и представляват 70-75% от първично диагностицираните неоплазми на пикочен мехур, с по-висока честота в мъжки пол. Хистоморфологично са изградени от фини фиброваскуларни пролиферции, покрити с неопластични клетки с варираща дебелина на слоевете. Като *пролиферация с неясен малигнен*

потенциал се определя изразено „удебеляване“ на уротела, без или със минимална цитологична атипия, при липса на истински папиларни структури.

3.2. Инвазивен уротелен карцином.^{7, 8, 11, 13, 14} Развива се като прогресия на неинвазивен папиларен карцином или интраепителен CIS. Хистологичната характеристика е разнообразна. Включва класически УК (папиларен/непапиларен), УК с огнища на плоскоклетъчна, жлезна, папиларна/микропапиларна, трофобластна и друг тип диференциация/метаплазия.¹¹ Освен класически форми, в класификацията са включени по-особени и по-редки варианти, част от които не са напълно проучени по етиопатогенеза и прогностично значение.

3.2.1. Плазмоцитоиден вариант на УК. По епидемиологични данни е с честота, равностойна на класическия вариант. По-често е локализиран в пикочен мехур.¹⁵ Структурно се представя като инвазивен тумор, изграден от пролиферация на некохезивни туморни клетки със светла или еозинофилна цитоплазма, централни или ексцентрични хиперхромни ядра, разположени поединично сред миксоидна строма. В преобладаващата част от случаите се открива в напреднал клиничен стадий с дълбока инвазия, вкл. и в перивезикални тъкани.

3.2.2. Нов вариант за диагностика (главно върху материали от TuTUR) е т.нар. „nested“ УК. За първи път е описан като доброкачествен тумор с произход от „жлези“ на *von Brunn*.¹⁶ Понастоящем се класифицира като кар-

цином, характеризиращ се с наличие на минимална нодуларна инвазия от кръгловати, малки, дискретни или конфлуирани инфилтративни повлекла от туморни клетки, асоциирани с миксоидна/дезмопластична строма, при липса на перитуморен реактивен възпалителен инфилтрат.

3.2.3. Микропапиларен карцином. Това е вариант на УК с честота до 2.2%^{17, 18}, предимно в мъжки пол, с пик на заболяемост в шесто десетилетие. Хистологично се установяват малки по обем повлекла и струпания от туморни клетки без фиброваскуларна ос, разположени в лакуни. Ядрата са периферно разположени, с изразен плеоморфизъм, съответстващ на ниска степен на диференциация. В над 50% от случаите се намира лимфоваскуларна инвазия и CIS. Може да бъде съчетан с класически или други варианти на УК. Патологоанатомичното стадиране е от изключително важно прогностично значение за определяне на хирургичен подход, свързан с висок риск за прогресия и смъртност.^{7,19}

3.2.4. Редки варианти, ненапълно проучени или дефинирани.

3.2.4.1. Лимфоепителиома-подобен УК.^{11, 20} Морфологично наподобява лимфоепителиом на назофаринкс със структура от синцитиални групи и повлекла от недиференцирани туморни клетки с плеоморфни ядра, добре видими нуклеоли. Туморната строма е богата на инфилтрати от В- и Т-лимфоцити, плазматични клетки, хистиоцити, неутрофилни и/или еозинофилни левкоцити. По чест е у мъже, представящи се в стадий T2-3. Главно е с

локализация в пикочен мехур, но е описан и в уретер, бъбречно легенче и уретра.¹⁹

3.2.4.2. Други редки варианти на УК са гигантоклетъчен, „богат на липиди“ и светлоклетъчен със съдържание на гликоген.¹⁸

3.3. Плоскоклетъчни неоплазми. Включват първичен плоскоклетъчен карцином, верукозен карцином и плоскоклетъчен папилом. Статистически са с ниска честота и локализация предимно в пикочен мехур. Конвенционалният плоскоклетъчен карцином е с честота под 3%. Верукозен карцином се развива в 3-4.6% от пациенти с доказана шистозомална инфекция.²¹

3.4. Първични жлезни неоплазми.

3.4.1. Първичен аденокарцином. Развива се предимно в пикочен мехур. По хистологична структура наподобява гастроинтестинален, муцинозен или смесен тип аденокарцином. По-чест е у мъже, с пик в шесто десетилетие.²²

3.4.2. Карцином на урахус. Локализиран е в задния купол и/или на предната стена на пикочен мехур. Характеризира се с агресивен ход и инвазия в мускулен слой и перивезикални тъкани. Морфологично се наблюдават различни структурни варианти, вкл. класически аденокарцином, интестинален тип, муцинозен (колоиден) или муцинозен кистаденокарцином. Всички тези варианти изискват прецизна и комбинирана клиничноморфологична диференциална диагноза по отношение туморна инвазия от съседни органи.²³

4. Как трябва се определя хистологична степен на диференциация (G) при варианти на уротелени неоплазми?

4.1. Хистологичното степенуване на карциноми, произхождащи от уротела, не е напълно унифицирано (Табл. 2). Понастоящем са приложими всички от предходните класически схеми по WHO 1973, WHO/ISUP 1998 и WHO 2004, които определят висока, умерена и ниска степен на диференциация, вкл. и преходноклетъчен карцином стадий I-III.^{2, 3} Индивидуално хистологично степенуване изискват т.нар. „плоски интраепителни лезии“ (дисплазии, CIS), както и папиларни и инвазивни карциноми.^{2, 24} Според последния консенсус на WHO/ISUP 2016 схемата е с минимална модификация, като се приемат две основни групи: високо- и ниско диференциран вариант в три морфологични степени – G1-2-3.^{7, 8, 10, 11} В патологоанатомични проучвания и публикации настоящата класификационна оценка не се приема за перфектна, има предимства и недостатъци и изисква последващи проучвания.^{25, 26}

4.2. Първичните плоскоклетъчни и аденокарциноми се степенуват по обичайната схема: високо-, умерено и ниско диференцирани (G1-2-3).²¹⁻²³

5. Имунохистохимича верификация и биомаркери при уротелни неоплазми.

5.1. Кои са основни имунохистохимични маркери за диагностика и диференциална диагноза при хистологични варианти на уротелни неоплазми?

Допълнително ИХХ-изследване не спомага за определяне на степен на диференциация (Табл. 3). Намира приложение за верифициране на смесени или редки варианти на уротелни неоплазми и евентуално при метастатични тумори с неясна първична локализация.⁸ Като препоръчителни и/или относително специфични ИХХ-маркери могат да се използват уроплакин II-III, цитокератин 7/20 и GATA3. Допълнителна диагностична информация, макар с ненапълно определено значение, може да бъде получена при изследване на p53 и Ki-67 при уротелна дисплазия, p63 и MUM1 при плазмочитоиден вариант, CDX2 при микропалиранен карцином, S100P при микрокистичен и др. В контекста на дивергентна експресия на ИХХ-маркери класическата морфологична характеристика, определена микроскопски върху хистологични срезове, оцветени по H&E, се приема като основен стандарт за диагностика.^{27, 28}

5.2. Какви са изискванията за ИХХ-изследване и оценка на PD-L1-позитивност при уротелен карцином на пикочен мехур с оглед избор на имунотерапия?

Клинико-морфологичните проучвания и метаанализи, проведени при пациенти с авансирал и/или нерезектабилен карцином, са с разнопосочни резултати. Приема се че ИХХ-доказване на PD-L1-позитивни мембранни рецептори при оценка на туморни клетки и/или тумор, инфилтриращи имунокомпетентни клетки, има прогностично и предиктивно значение.

Определянето на PD-L1-рецепторен статус се извършва върху микротомни хистологични срезове от включени в парафин тъканни архивни материали. Препоръчителните ИХХ-диагностични визуализиращи системи и антитела включват две основни платформи: *Agilent/Dako Link 48 Autostainer* с анти-тяло клон 22C3/клон 28-8 и *BenchMark Ventana* (Roche Diagnostics) с анти-тяло клон SP142/клон SP263. И двете платформи изискват различен подход за ИХХ-оценка на PD-L1-рецепторен статус според избор на лекарствен препарат за имунотерапия (Табл. 4).²⁹⁻³²

Квантитативен анализ

PICO 1. Категория T1 на МНИКПМ е тумор с вероятност за агресивен ход и летален изход при някои от случаите.³³ Вариации в изхода от болестта са свързани с хетерогенност на лезията и стадии на протичане. Систематичен и метаанализ върху 36 проучвания, обхващащи 6781 пациенти с МНИКПМ, претърпели ТуТУР или РЦ, проучват прогностичното значение на T1 субстадиране.³⁴ Поради предимно ретроспективен характер на изследванията са налице редица неконтролирани фактори, като различна терапия, разнообразие в степен на диференциация, данни за мултифокалност, наличие на карцином *in situ*. Двадесет и девет проучвания намират ясна връзка между инвазия на мускулен слой на лигавицата (*muscularis mucosae*) и изход от онкологичната болест. Общо 7 проучвания върху 899 пациенти доказват корелация между инвазия на *muscularis mucosae* и про-

гресия на болестта в мускулно инвазивен стадии (HR 2.61; 95%CI 1.61-4.23). Шест проучвания намират прогностично значение на инвазия на *muscularis mucosae* по отношение на рецидив от болест при 930 пациенти с T1 категория МНИКПМ (HR -1.23; 95%CI 1.01-1.49).³⁴ Пет проучвания с общо 1171 пациенти с T1 (или pT1) МНИКПМ установяват асоциация между дълбочина на инфилтрация на тумора и риск за прогресия на болестта (HR 3.29; 95%CI 2.39-4.51). В три проучвания на 517 пациенти с T1/pT1 МНИКПМ е намерена корелация между дълбочина на инвазия и риск от рецидив (HR 1.49; 95%CI 1.11-2.00). Авторите заключават, че е необходимо изработване на консенсус за субстадиране на TNM-категорията pT1, което би разграничило пациентите по отношение на риск за прогресия и рецидив. Субстадирането би позволило и стратифициране на пациенти с различно поведение по отношение честота на проследване и адекватна терапия.

PICO 2. Систематичен анализ на 41 публикации с 27672 пациенти проучва прогностична стойност и терапевтично влияние на съществуващи хистологични варианти на уротелен и неуротелен МНИКПМ и мКПМ. Идентифицирани са следните хистологични варианти на уротелен карцином: микропапиларен, дифузен, гнезден, плазмочитоиден, пръстеновидно клетъчен, саркоматоиден, с жлезиста и плоскоклетъчна диференциация; неуротелни варианти: невроендокринен (дребно и едроклетъчен), плоскоклетъчен и аденокарцином. Анализ на данните показва, че онкологичен

резултат на пациенти с хистологични варианти на МИКПМ след РЦ са сходни с тези с чист уротелен карцином. Полза от неoadювантна химиотерапия (НХТ) демонстрират пациенти с микропапиларен и плазмоцитoidен варианти на УК и дребноклетъчен невроендокринен карцином, които регистрират снижение на стадия в 22% до 60%.³⁵ Подобни са резултатите и от друг обзор, според който наличие на хистологични варианти на уротелен и неуротелен КПМ е показателно за по-агресивно заболяване, често авансирало при начално клинично представяне. Независимо от това, когато тези данни са съобразени със стадия на всеки отделен пациент, онкологичните резултати са подобни на тези с чист УК, с изключение на чист плоскоклетъчен и пръстеновидно клетъчен вариант на УК, който имат най-лошата прогноза.³⁶ Систематичен и метаанализ на 758 съобщения с 3154 пациенти с микропапиларен вариант на УК интерпретира крайни цели на преживяемост без болест (ПББ), тумор-специфична (ТСП) и обща (ОП) преживяемост. Резултатите показват, че микропапиларен вариант е асоцииран с неблагоприятни клинично-морфологични характеристики (напреднал стадий), но не и с по-лоша прогноза (по отношение на ПББ, ТСП, ОП) в сравнение с чист УК.³⁷ Най-голямо проучване за ползите от платина-базирана НХТ при смесени варианти на УКПМ (с жлезиста и плоскоклетъчна диференциация) е анализът на S8710, включващ 307 пациенти с чист УК или смесен МИКПМ; крайна цел на проучването е

да се определи ефекта на НХТ върху снижение на патологичния стадий на болестта и преживяемост на пациентите с локално авансирал КПМ, третирани с РЦ, наличие на жлезиста или плоскоклетъчна компонента. Резултатите показват, че смесените варианти не са по-резистентни към НХТ. Процентът на снижение на патологичния стадий на болестта е съпоставим и в двете изследвани групи (чист и смесен УК).³⁸

РІСО 3. Три несистематични обзора на данни за значение на тъкан-базирани молекулярни маркери, свързани с прогноза, терапевтични решения и стратифициране на пациенти в рискови групи, описват прогностични и предиктивни качества на PD1/PDL-1, CD28, CTLA-4, Т-клетъчни рецептори и протеини (FOXP3), p53, Ki-67, HER-2 и MMP11. Резултатите показват, че Ki-67, HER2, EGFR и E-кадхерин са независими прогностични маркери за риск от рецидив след радикална нефроуретеректомия (НУЕ) и мога да се използват като маркери за интравезикална терапия и проследяване на УК. Повечето от маркерите се асоциират с високо степенна болест, освен EGFR3, който се свързва с ниско рискови тумори. Маркерите Ki-67, p 53, HER2 и MMP11 демонстрират добри резултати като независими предиктори за ОП. Параметрите на PD1/PDL-1, CD28, CTLA-4 и Т-клетъчни рецептори и протеини (FOXP3) са оценени като предиктивни маркери по отношение на някои нови медикаменти в лечение на УК.³⁹⁻⁴¹

РІСО 4. Несистематичен анализ върху диференциално-диагностичните качества на достъпни в момента ИХХ-маркери показва, че простат-специфични маркери са PSA, PSMA, PAP, P501s, NKX3.1, алфа-метилацил коензим А рацемаза (AMACR) и ERG, а маркери за уротелна диференциация са СК7, СК34βЕ12, р63, тромбомодулин, уроплакин, S100P и GATA3. Според докладвани нива на специфичност и чувствителност за диференциация на УК от ПК се предлага панел от СК7/PSA/GATA3 като първа линия. При получени нееднозначни резултати се препоръчва използване на р63, СК34βЕ12, NKX3.1 и тромбомодулин на втора диагностична линия.⁴² Две ретроспек-

тивни проучвания, включващи съотв. 138 и 35 пациенти с УК и 111 и 35 с ПК, изследват морфологични и ИХХ-параметри за диференциация между двата тумора. Изследвани са PSA, PSMA, PAP, P501s, NKX3.1, AMACR, СК34βЕ12, р63, тромбомодулин, S100P и GATA3. Най-чувствителен маркер за идентификация на ПК е PSA, а най-специфичен е NKX3.1; най-специфични маркери за уротелен произход са GATA3, р63 и тромбомодулин.^{43,44} Систематичен литературен анализ с последващ консенсус на International Society of Urological Pathology не установяват наличие на ИХХ-маркери със самостоятелна прогностична стойност и доказано клинично значение.⁴⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

- Биопсични материали от трансуретрална резекция трябва да бъдат изследвани в адекватен брой тъканни фрагменти според техния обем и разпределени в оптимален брой биопсични блокове.
- За прецизно стадиране по рTNM8 класификацията хистологичната оценка на материали от трансуретрална резекция задължително трябва да включва определяне на адекватност по отношение на налични структури от мускулния слой на стената (muscularis propria).
- Патоморфологичната оценка при изследване на биопсични или оперативни материали от тумори на пикочен мехур и горни пикочни пътища трябва да включва туморен обем, дълбочина на инвазия в подлежащи структури, лимфоваскуларна инвазия и стадиране по рTNM8.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Хистологичната оценка при тумори на уринарен тракт трябва да включва определяне на класификационен вариант според WHO/ISUP 2016 и AJCC 2017. ■ При уротелен, първичен плоскоклетъчен или аденокарцином хистологичната оценка трябва да включва и определяне на степен на туморна диференциация (G). ■ При морфологично трудна за верификация (смесена или рядка форма) уротелна неоплазма е препоръчително допълнително хистохимично или имунохистохимично изследване. ■ Имунохистохимична диагностика и оценка на PD-L1-позитивност за определяне на имунотерапия при авансирал уротелен карцином на пикочен мехур трябва да се извършва според клинично-морфологично валидираните платформи на Autostainer Link 48 (Agilent/Dako) и BenchMark Ventana (Roche Diagnostics). ■ Имунохистохимична диагностика и оценка на PD-L1-експресия за избор на имунотерапия при уротелен карцином трябва да се извършва по изискване на медицински онколог според избрана диагностична платформа и в съответствие на терапевтичния агент (конкретен чекпойнт инхибитор), предвиден за персонализирано лечение на първа линия системна терапия.
<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 1. При cT1/pT1 мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат патологично субстадиране за инвазия на мускулен слой на лигавицата и за дълбочина на инвазия поради корелации с рецидив и прогресия на болестта [умерено качество на доказателства]. ■ PICO 3. При авансирал уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат туморна PD-L1-експресия като прогностичен и предиктивен биомаркер [високо качество на доказателства]. ■ PICO 4. За диференциране на уротелна от простатна хистогенеза на тумор клиницистите трябва да използват панели от имунохистохимични маркери: CK7, CK34βE12, p63, тромбомодулин, уроплакин, S100P и GATA3 (за уротелен карцином) и PSA, PSMA, PAP, P501s, NKX3.1 и AMACR (за простатен карцином) [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

- **PICO 2.** При мускулно инвазивен и метастатичен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат хистологични варианти (уротелни и неуротелни) като критерии за терапевтичен избор – радикална цистектомия или неоадювантна химиотерапия (при микропапиларен, плазмоцитоиден, саркоматоиден, смесен и невроендокринен варианти) [ниско качество на доказателства].
- **PICO 3.** При уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат изследване на някои тъкан-базиран молекулярни маркери (Ki-67, HER2, EGFR, p53) с прогностична и предиктивна стойност за рецидив и обща преживяемост [ниско качество на доказателства].



- *При обилни по обем материали от трансуретрална резекция макроскопската оценка има водещо значение за избор на тъканни късчета за последваща хистологична обработка, вкл. за определяне на брой биопсични блокове. Препоръчително е да бъде изследван целият хирургичен материал, като в един биопсичен блок да бъдат организирани (включени) оптимален обем тъканни фрагменти.*
- *При лабораторна обработка тъканните фрагменти трябва да бъдат включени в парафин на равно ниво, което осигурява адекватни по обем микротомни хистологични срезове и прецизност на последващата хистологична микроскопска оценка.*
- *Поради възможно артефициално увреждане от електроножа при микроскопско изследване тъканните материали от трансуретрална резекция трябва много внимателно да бъдат оценявани, вкл. при имунохистохимична верификация или изследване на предиктивни биомаркери.*
- *При оценка върху материали от трансуретрална резекция за стадиране на повърхностни папиларни тумори и верификация на инвазивен компонент всеки патолог трябва да има предвид хистоморфологичните характеристики, които съответстват на липса на *muscularis propria*. В такива случаи се определя неадекватна биопсия и не се извършва pT-стадиране.*



- *Патологоанатомично заключение „уротелен карцином с мускулна инвазия” може да се използва, когато не е възможно да се определи дали типът мускул, инвазиран от тумора, е хипертрофична резидуална muscularis mucosae, или muscularis propria. Може да се направи и коментар относно термокоагулационен ефект, особено ако присъствието му възпрепятства диагностичната оценка*
- *Хистологичната оценка трябва да включва и налични възпалителни процеси (видове цистит).*
- *В случаи с хистологично неясна находка се препоръчва серийно хистологично изследване и/или изследване на резервен (остатъчен) биопсичен материал.*
- *При хистологични материали от първичен тумор или метастази с възникнал диагностичен проблем би могло да се използва имунохистохимична верификация. Оценката на имунохистохимичната реакция трябва да бъде много добре прецизирана в насока на диагностична визуализираща система (кит), използвано анти тяло и възможни артефакти, свързани с неправилна фиксация, или тъканни артефакти от електронож при изследване на материали от трансуретрална резекция, както и контрол на цялостната преданалитична обработка на тъканния материал.*
- *При рецидивни уротелни тумори за прецизна и сравнителна патоморфологична верификация и определяне на лечение е необходима информация за предходни изследвания, включващи хистологични и клинични данни.*
- *За прецизна оценка при пациенти с рецидивни тумори патологът трябва да има пълна информация за проведена системна/интравезикална химиотерапия, имунотерапия, лъчелечение или други терапевтични подходи, която трябва да бъде описана в биопсичния фиш.*
- *При изследване на хирургични материали от цистектомия или парциална резекция при тумори на пикочен мехур и тумори на горни пикочни пътища задължително е описание и самостоятелно биопсично изследване на резекционни линии с цел определяне адекватността на хирургичната интервенция (R 0-1-2 според TNM8).*



- При хирургични интервенции с налична регионална лимфна дисекция се изисква индивидуално изследване на лимфни възли с макроскопски видими метастази и цялостно биопсично изследване на останалите лимфни възли с оглед откриване на микрометастази.
- За прецизна патоморфологична диагностика е необходима информация за предходни оперативни интервенции по повод други урогенитални, колоректални или преритонеални/ретроперитонеални тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed., IACR: Lyon 2016
2. Paner GP, Zhou M, Srigley JR, et al. Protocol for the examination of biopsy and transurethral resection of bladder tumor (TURBT) specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. *College of American Pathologists (CAP) 2019*; v.4.1.1.
3. Zhou M, Srigley JR, Amin MB. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. Protocol applies primarily to invasive and noninvasive carcinomas, including carcinoma in situ. *College of American Pathologists (CAP) 2017*; v.3.3.0.0.
4. Bochner BH, Hansel DE, Efstathiou JE, et al. Urinary bladder in Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed. New York: Springer; 2017: 765-773
- 4a. Patel AR, Cohn JA, El Latif AA, et al. Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stroma invasion from pT4a bladder urothelial carcinoma. *J Urol* 2013; 189: 53-58
5. Humphrey PA, Zhou M, Amin MB, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis. *College of American Pathologists (CAP) 2017*
6. MacKiernan JM, Hansel DE, Bochner BH, et al. Renal pelvis and ureter in Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed. New York: Springer; 2017: 757-763
7. Compérat E. The WHO classification 2016 of tumours in the urinary system and male genital organs and impact on the bladder cancer. *Clin Oncol*.2017; 2: 1235
8. Wang G, McKenney JK. Urinary bladder pathology. World health organization classification and American joint committee on cancer staging update. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 571-577
9. Witjes JA, Bruins M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *European Association of Urology* 2018; Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018>
10. Reuter VE, Algaba F, Amin MB, et al. Non-invasive urothelial lesion. In: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4th ed., IACR: Lyon 2016; 99-107
11. Grignon DJ, Al-Ahmadie H, Algaba F, et al. Infiltrating urothelial carcinoma in WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4th ed., IACR: Lyon 2016; 81-98
12. Nixon RG, Chang SS, Lafreux BJ, et al. Carcinoma in situ and tumour multifocality predict the risk of prostatic uretral involvement at radical cystectomy in men with transitioncell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167 (2 Pt 1): 502-505
13. Rouprêt M, Babjuk M, Böhle A, et al. EAU guidelines of upper urinary tract. European Association of Urology; Update march 2016: 5-7

14. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on nonmuscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017; 71: 447-461
15. Zuberberg RN, Harris NL, Yong RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 569-576
16. Stern JB. Unusual benign bladder tumor of Brunns nest origin. *Urology* 1979; 14: 288-299
17. Amin MB, Ro JY, Lee KM, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 466-473
18. Baumeister Ph, Zamboni S, Mattei A, et al. Histological variants in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019; 8 (1): 34-38
19. Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA, et al. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol Oncol* 2015; 33: e15-20
20. Tamas EF, Nielsen ME, Schöenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 prure and mixed cases. *Mod Pathol* 2007; 828-834
21. Sehn SS, Al-Ahmadie H, Mahtouz SM. Tumour of urinary tract. Squamous cell neoplasm. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed., IACR: Lyon 2016; 108-110
22. Grignon DJ, Chevalie J, Ro JY, Tampoli P. Tumour of urinary tract. Glandular neoplasms. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed., IACR: Lyon 2016; 111-112
23. Lopez-Bertran A, Paner G, Tsuzuki T. Urachal carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed., IACR: Lyon 2016; 113-114
24. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology. Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448
25. Compérat EM, Burger M, Gortero P, et al. Grading of urothelial carcinoma and the new “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus* 2018; Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.003sampling>.
26. Compérat E, Justine Varinot J, Moroch J, et al. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nature Rev/Urology* 2018; doi:10.1038/nrurol.2018.2
27. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. International consultation on urologic disease-European association of urology consultation on bladder Cancer. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: pathology. *Eur Urol* 2013; 63 (1): 16-35
28. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Members of the ISUP immunohistochemistry in diagnostic urologic pathology group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: Report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (8): e20-e34
29. Ding X, Chen Q, Yang Z, et al. Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: A meta-analysis. *Cancer Managemt Res* 2019; 11: 4171-4184
30. Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, et al. Multicentric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assay. *Virchows Archiv* 2019; 475: 599-608
31. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Agilent Technologies Inc 2018; Available at: <https://www.agilent.com/chem/PDL122C3>
32. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) testing to determine PBS access to durvalumab or tremelimumab as 1st line therapy for patients with unresectable Stage IV urothelial cancer. PICO Confirmation. *Austr Dept Health* 2018 (Guide a new application to MSAC); v 1.0: 1-21
33. Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Risk stratification tools and prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer: A critical assessment from the european association of urology non-muscle-invasive bladder cancer guidelines panel. *Eur Urol Focus* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.005>

34. Parizi MK, Enikeev D, Glybochko PV, et al. Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: A systematic literature review and meta-analysis. *World J Urol* 2020; 38: 1437-1449
35. Veskimae E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What Is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2019; 2 (6): 625-642
36. Processali T, Diminutto D, Cerruto MA, et al. The impact of histological variants on bladder cancer outcomes. *AME Med J* 2020; 5: 4
37. Abufaraj M, Foerster B, Schernhammer E, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis of disease characteristics and treatment outcomes. *Eur Urol* 2019; 75: 649-658
38. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int* 2011; 108 (5): 693-699
39. Favaretto R, Zequi SC, Oliveira RA, et al. Tissue-based molecular markers in upper tract urothelial carcinoma and their prognostic implications. *Int Braz J Urol* 2018; 44: 22-37
40. Mbeutcha A, Mathieu R, Roupret M, et al. Predictive models and prognostic factors for upper tract urothelial carcinoma: A comprehensive review of the literature. *Transl Androl Urol* 2016; 5 (5): 720-734
41. Khene Z-E, Mathieu R, Kammerer-Jacquet S-F, et al. Risk stratification for kidney sparing procedure in upper tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol* 2016; 5 (5): 711-719
42. Sanguedolce F, et al. Morphological and immunohistochemical biomarkers in distinguishing prostate carcinoma and urothelial carcinoma: A comprehensive review. *Int J Surg Pathol* 2019; 27 (2): 120-133
43. Oh WJ, Chung AM, Kim JS, et al. Differential immunohistochemical profiles for distinguishing prostate carcinoma and urothelial carcinoma. *J Pathol Transl Med* 2016; 50: 345-354
44. Chuang A-Y, DeMarzo AM, Veltri RW, et al. Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1246-1255
45. Amin MB, Epstein JI, Ulbright TM, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1017-1022

Таблица 1. Хистоморфологична класификация на органно специфични тумори на уротелен тракт^{7-11, 14}

УРОТЕЛНИ ТУМОРИ	
<p>Инфилтративен уротелен карцином</p> <p>Огнищен (минимален), повърхностен или по-дълбоко инвазивен (<i>nested carcinoma</i>)</p> <p>Микрокистичен</p> <p>Микропапиларен</p> <p>Подобен на лимфоепителиом</p> <p>Плазмозитоиден/пръстеновидноклетъчен/дифузен</p> <p>Саркоматоиден</p> <p>Гигантоклетъчен</p> <p>Ниско диференциран</p> <p>Богат на липиди</p> <p>Светлоклетъчен</p> <p>Неинвазивни уротелни лезии/неоплазми</p> <p>Уротелен карцином <i>in situ</i></p> <p>Неинвазивен уротелен папиларен карцином – високо диференциран (low grade G1-2)</p> <p>Неинвазивен уротелен папиларен карцином – ниско диференциран (high grade G2-3)</p>	<p>Папиларна уротелна неоплазма с нисък малигнен потенциал</p> <p>Уротелен папилом/инвертен папилом</p> <p>Уротелна пролиферация с неясен малигнен потенциал/уротелна дисплазия</p> <p style="text-align: center;">ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗМИ</p> <p>Плоскоклетъчен карцином</p> <p>Верукозен карцином</p> <p>Плоскоклетъчен папилом</p> <p style="text-align: center;">КАРЦИНОМИ С ЖЛЕЗНА ХАРАКТЕРИСТИКА</p> <p>Аденокарцином: от интестинален тип (или муцинозен) или смесен тип</p> <p style="text-align: center;">КАРЦИНОМ НА УРАХУС</p> <p>Некистичен аденокарцином</p> <ul style="list-style-type: none"> - от интестинален тип, муцинозен (колоиден), „пръстеновидноклетъчен“; - аденокарцином NOS, смесен тип аденокарцином <p>Кистичен тип аденокарциноми</p> <ul style="list-style-type: none"> - муцинозен кистичен тумор с нисък малигнен потенциал - муцинозен кистаденокарцином

Таблица 2. Хистопатологично определяне на степен на диференциация (G) при уротелен и първичен плоскоклетъчен или аденокарцином. ^{2, 3, 5, 11, 14, 21-23}

<p>Уротелен карцином (преходноклетъчен) Папиларен <i>(инвазивен/неинвазивен)</i> Първично инвазивен (непапиларен)</p>	<p>Плоскоклетъчен карцином Аденокарцином</p>
<p>WHO 2016 Високо диференциран G1/G2 Ниско диференциран G2/G3</p>	<p>Високо диференциран G1 Умерено диференциран G2 Ниско диференциран G3</p>
<p>Други варианти валидни за оценка Високо диференциран G1 Умерено диференциран G2 Ниско диференциран G3 или Преходноклетъчен карцином I-II-III степен</p>	

Таблица 3. Имунохистохимични маркери за верификация на уротелен карцином ^{8, 10, 11, 32}

<p>Основни имунохистохимични маркери, приложими в диагностичната практика</p>	
<p>Имунохистохимичен маркер</p>	<p>Диагностична стойност</p>
<p>Uroplakin III</p>	<p>специфичност в 19-60%</p>
<p>Uroplakin II</p>	<p>специфичност и чувствителност в 63-77%</p>
<p>GATA3</p>	<p>позитивност в 67-90% от уротелните карциноми</p>

Основни имунохистохимични маркери, приложими в диагностичната практика	
Имунохистохимичен маркер	Диагностична стойност
Cytokeratin 7	позитивност в почти 100% от уротелните карциноми
Cytokeratin 20	позитивност в над 67% от уротелните карциноми
Високомолекулни цитокератини Cytokeratin 5/6 или Ck34βE12	преобладаваща позитивност при високодиференцирани уротелни карциноми

Таблица 4. Имунохистохимични биомаркери за имунотерапия при локално авансирал или метастатичен уротелен карцином – диагностична оценка за позитивност на PD-L1.^{36,37}

Терапевтичен препарат	Антитяло, клон	Платформа	Критерии за PD-L1 ИХХ-позитивност за избор на имунотерапия
Pembrolizumab, MSD	22C3/28-8 (mouse Abs) PharmDx Dako	Agilent/Dako Link 48 Autostainer	Комбиниран клетъчен позитивен сбор (CPS) = позитивни клетки, оценени на микроскопско увеличение x 20 $CPS = \frac{\text{позитивни туморни клетки} + \text{лимфоцити} + \text{макрофаги}}{\text{общ брой налични „жизнени“ туморни клетки}} \times 100$ CPS ≥ 10 се приема за PD-L1-позитивност
Atezolizumab, Genentech/Roche	SP263/SP142 (rabbit Abs) Roche/Ventana	Roche Diagnostics BenchMark Ventana	Оценката се основава само върху позитивни интратуморни и перитуморни имунокомпетентни клетки: лимфоцити, макрофаги, дендритни клетки, гранулоцити, оценени спрямо общ туморен обем върху изследвания хистологичен микротомен срез. < 5% = PD-L1-негативност ≥ 5% = PD-L1-позитивност

* Полета на клетки в некробиоза/некроза и апоптоза се изключват от оценката

2.4. МОЛЕКУЛЯРНИ МАРКЕРИ

Милка Георгиева

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

PICO 1. При пациенти с уротелен карцином (УК) кои биомаркери биха могли да бъдат използвани като прогностични в проспективни клинични проучвания?

PICO 2. При пациенти с УК кои биомаркери биха могли да бъдат използвани като предиктивни в проспективни клинични проучвания?

PICO 3. При пациенти с мускулно неинвазивен УК (МНИУК) кои биомаркери за проследяване могат да се използват в проспективни клинични проучвания?

PICO 4. При пациенти с локално авансирал УК нива на PD-L1-експресия могат ли да се използват като оптимален биомаркер за ефективност при имуно-терапия?

PICO 5. При пациенти с метастатичен УК (МУК) приложими ли са течни биопсии (свободно циркулиращи нуклеинови киселини и циркулиращи туморни клетки [ЦТК]) като диагностични, прогностични, предиктивни биомаркери при клинични проучвания?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

Американската урологична асоциация (AUA) потвърждава, че молекулярните биомаркери участват в субтипизиране и избор на терапия при мускулно инвазивен УК (МИУК), но засега не се препоръчват за рутинно използване.¹ Европейската урологична асоциация (EAU) предлага подобни препоръки и отбелязва, че въпреки показан потенциал на някои биомарке-

ри, доказателствата са недостатъчни за рутинното им използване при УК.²

PICO 1. Над две трети от пациентите първоначално се диагностицират с МНИУК, а останалите – с МИУК или метастатична болест.³ Описани са молекулярни субтипове и при двете групи, особено при МИУК. При последния основен фокус са молекулярните характеристики на отговор към

терапия.⁴ За различни солидни тумори се използват няколко теста, вкл. и т.нар. придружаваща диагностика, за насочване към имунотерапия или за селектирани таргетни терапии при авансирала болест.⁵ В метаанализ са обобщени данни от много източници за субтипизиране на УК и е подчертана тяхната прогностична и предиктивна стойност. Докладвана е обратна корелация между *FGFR3*-мутации и риск от прогресия при МНИУК, особено при ранни инвазивни и нискодиференцирани тумори.⁶ Уротелният карцином на пикочен мехур (УКПМ) е стратифициран в 6 молекулярни субтипа с различна обща преживяемост (ОП) и молекулярни характеристики, като МНИУК с висок риск от прогресия показва молекулярни характеристики на МИУК. Невроидният подтип (neural-like) показва средна ОП от 87 месеца и преобладава при МИУК; характеризира се с повишена експресия на WNT/b-catenin. От друга страна, HER2-подобният подтип (ОП – 107.7 месеца) е равномерно разпространен при МНИУК и при МИУК и е с по-висока *ERBB2*-амплификация и експресия. Папилоидният подтип (papillary-like) (ОП > 135 месеца) е МНИУК, обогатен с гени за диференциация и висока честота на активиращи *FGFR3*-мутации, амплификации и *FGFR3-TACC3*-фузия. Луминалният (luminal-like) подтип (ОП – 91.7 месеца) е предимно МНИУК, има по-висока експресия на MAPK и повече *KRAS*- и *FGFR3-TACC3*- и *KMT2 C/D*-мутации от другите субтипове. Мезенхимно-подобният (mesenchymal-like) (ОП – 86.6 месеца) и подобният на плоскок-

летъчен карцином подтип (ОП – 20.6 месеца) са доминиращи при МИУК. Мезенхимно-подобният има висока експресия на AXL, докато подобният на плоскоклетъчен карцином има увеличени PD1- и CTLA4-експресия и инфилтрация на M2-макрофаги. Около 20% от МНИУК показва белези на субтип от МИУК и по-ниска петгодишна ОП, отколкото папилоидния МНИУК (81% срещу 96%).⁷ Субтипизиране на УК и активиращи мутации в *FGFR3*-гена биха могли да бъдат използвани в проспективни клинични проучвания като прогностични биомаркери.

РИСО 2. Идентифицират се *FGFR3*-мутации до 70% от високо диференцирани МНИУК-и и са по-редки при МИУК или метастатичен УК (21%). Три генни промени повлияват функциите на *FGFR*: мутации, фузии и амплификации. Най-честа *FGFR3*-активираща мутация е S249C. По-редки са *FGFR*-фузии; например *FGFR3-TACC3*-фузия се открива в около 2% от случаи с УК и е най-честото хромозомно преустройство.⁸ *Erdafitinib* получи ускорено одобрение от FDA на базата от резултати във фаза II проучване⁹ за терапия на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен УК с *FGFR2* или *FGFR3* промени, включващи мутация, амплификация или фузия, които прогресират след поне една предшествваща линия платина-базирана химиотерапия.^{9,10} Понастоящем тече фаза III рандомизирано, мултицентрово проучване, което сравнява *erdafitinib* с *vinflunine* или *docetaxel*, или *pembrolizumab* при пациенти с *FGFR*-мутирал УК.¹¹ Едновременно FDA

одобри и тест за придружаваща диагностика (therascreen FGFR RGQ RT-PCR) чрез RT PCR с изолирана от парафинови блокчета РНК.¹² Едно ново проучване при МУК показва, че честотата на отговор към имунни чекпойнт-инхибитори (ИЧИ-и) не се различават при пациенти с *FGFR3*-мутации от тези с див тип, т.е. *FGFR3*-мутация не е биомаркер за резистентност към ИЧИ-и.¹³ От друга страна, пациенти с висцерални метастази имат добра честота на отговор към *erdafitinib* с доказан висок мутационен товар (ТМВ), така че медикаментът може да е по-добър избор за втора линия *FGFR3*-мутирали пациенти с висцерални метастази и авансирала болест.¹⁴ *FGFR2/3*-промения, включващи мутация, амплификация или фузия, които прогресират след поне една предшестваша линия платина-базирана химиотерапия и имунотерапия, биха могли да бъдат използвани като предиктивни в проспективни клинични проучвания.

PICO 3. Тестът Uromonitor (U-Monitor, Porto, Portugal) е създаден и оптимизиран за RT PCR-детекция на активиращи мутации в гените *TERTp* и *FGFR3* в ДНК от туморни клетки, експлирирани в урина. Може да се използва рутинно заедно с цистоскопия или за проследяване, когато цистоскопия не може да се направи. Тестът е по-евтин и по-бърз в сравнение с методите на секвениране от следващо поколение (NGS). В мултицентрово валидиращо проучване Uromonitor показва чувствителност – 74% и специфичност – 93% и фигурира в препоръките на EAU 2019. Тестът Uromonitor-

V2 е с добавена детекция на активиращи мутации в *KRAS*-гена; представен е в мултицентрово проучване със 122 пациенти, подложени на конвенционално проследяване за МНИУК, и постига чувствителност – 100%, специфичност – 83.3%, позитивна предсказваща стойност (PPV) – 66% и негативна предсказваща стойност (NPV) – 100%.^{15, 16} Активиращи мутации в гени *TERTp*, *FGFR3* и *KRAS*, детектирани с Uromonitor-V2 (U-Monitor, Porto, Portugal) тест, заедно с цистоскопия, биха могли да се използват за проследяване при МНИУК.

PICO 4. При УК *atezolizumab* и *pembrolizumab* са одобрени, всеки с придружаващо диагностично PD-L1-тестване, Ventana SP142 и Dako IHC 22C PharmDx Assay, съответно за пациенти, неподходящи за първа линия с платина-базирана терапия. Тези одобрения са основани на висока клинична ефективност при PD-L1+ тумори в сравнение с PD-L1-негативни при пациенти, резистенти на платина-базирана терапия. *Atezolizumab* е с подобрен обективен отговор при PD-L1+ тумори, докато *pembrolizumab* показва подобрена преживяемост в сравнение със стандартна химиотерапия, независимо от PD-L1 статуса. *Durvalumab* също е одобрен с негов тест (Ventana SP263) на основа на подобрен обективен отговор, но тестът е обозначен само като помощен. При тези клинични проучвания, въпреки обещаващи трайни отговори при PD-L1 експресия, липсва корелация между степента ѝ и честота на отговора; някои пациенти без PD-L1-експресия също показ-

ват трайни отговори. Така клиничната полза от PD-L1 за УК засега е доста ограничена.¹⁷ Предварителни изследвания с PD-L1 ИЧИ-и (*pembrolizumab*, *atezolizumab*) показват много по-висока обща честота на отговор (ORR – 51%) към втора линия терапия с висока PD-L1-експресия (комбиниран позитивен резултат над 10%).¹⁸ Тези резултати се повтарят в проучвания KEYNOTE-361 и IMVIGOR-130 при първа линия терапия: пациенти с ниска PD-L1-експресия, третирани чрез монотерапия с PD-L1-инхибитори, демонстрират намалена преживяемост спрямо платина-базирана химиотерапия. Затова и KEYNOTE-361, и IMVIGOR-130 прекрати набирането на пациенти с ниска PD-L1-експресия към рамената с монотерапия и FDA вече изисква PDL1-тестване за първа линия *pembrolizumab* или *atezolizumab*, които не са подходящи за платина-базирана химиотерапия.^{18, 19} Засега има един метаанализ за предиктивно и прогностично значение на PD-L1-експресия при УК, третиран с цистектомия, химиотерапия или анти-PD-1/PD-L1 имунотерапия; резултатите показват, че PD-L1-статусът няма предиктивна или прогностична стойност за полза от платина-базирана ХТ. По-висока PD-L1-експресия на тумор-инфилтриращи имунни клетки (ТИС) с гранична стойност 5% е предиктивна за по-добър отговор към анти-PD-1/PD-L1-имунотерапия, но не и тази на туморни клетки. От друга страна, PD-L1-статусът е полезен като прогностичен биомаркер за преживяемост без прогресия (ПБП), но не и за ОП при УК, лекуван с анти-PD-1/PD-L-иму-

нотерапия.²⁰ Нива на PD-L1-експресия при пациенти с локално авансирал УК биха могли да се използват като биомаркер за ефективност при имунотерапия.

PICO 5. Използването на течни биопсии дава възможност за оценка на туморната хетерогенност и за туморен мутационен товар (ТМВ).^{21, 22} Могат да се повтарят по-често от туморните биопсии и да предоставят информация за болестта в реално време. Свободната циркулираща ДНК се състои от фрагменти, отделяни от клетките на здрави индивиди и онкологични пациенти, които могат да дават диагностична, прогностична и предиктивна информация.²³ Съвременното състояние на циркулиращите туморни клетки (ЦТК) и свободно-циркулиращите туморни нуклеинови киселини (сцТНК) при УК са обобщени в систематичен анализ, оценяващ диагностичната стойност на ЦТК и сцТНК (CRD42016051201).²⁴ Идентифицирани са няколко биомаркера с високи чувствителност и специфичност, но малка част от тях са независимо валидирани.²⁴ Чувствителността и специфичността на биомаркерите варира съотв. 2.7-97.6% и 43.3-100%. Средният брой пациенти в изследванията е 56 и само три проучвания включват независима валидационна кохорта. Най-високи чувствителност и специфичност в последната е съотв. 80% и 89.1%. В изследване на *Vandekerhove, et al.* е показано, че плазмена сцДНК предоставя фактическа и евтина моментна снимка на генни мутации при метастатичен УК. Детектирани са над 281 со-

матични мутации и таргетно секвениране на 50 активиращи гена не показва разлики в мутационната честота между проби с метастатична болест, което е отлична мярка за валидиране.²⁵ *Christensen et al.* разширяват изследването с 656 проби на сцДНК при 65 пациента с МИУК чрез цялостно геномно секвениране, изследвайки проби по време на диагноза, химиотерапия, преди цистектомия и при проследяване; установява се, че сцДНК преди химиотерапия точно идентифицира всички пациенти с метастатичен рецидив

(чувствителност – 100% и специфичност – 98%).²⁶ Това изследване показва приложимост и потенциал на сцДНК като диагностичен и прогностичен маркер при метастатичен УК.

Течни биопсии за сцДНК, сцРНК и ЦТК биха могли да се използват като диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери при клинични проучвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

PICO 4. Нива на PDL1-експресия, определени с имунохистохимичен метод, трябва да се използват като биомаркер за ефективност на първа линия имунотерапия [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- **PICO 1.** Субтипизиране на уротелен карцином и активиращи мутации в *FGFR3*-гена биха могли да бъдат използвани в проспективни клинични проучвания като прогностични биомаркери.
- **PICO 2.** *FGFR2/3*-промени, включващи мутация, амплификация или фузия, които прогресират след поне една предшествваща линия платина-базирана химиотерапия и имунотерапия, биха могли да бъдат използвани като предиктивни биомаркери в проспективни клинични проучвания [умерено качество на доказателства].
- **PICO 3.** Активиращи мутации в генит *TERTp*, *FGFR3* и *KRAS*, детектирани с Uromonitor-V2 (U-Monitor, Porto, Portugal) тест, заедно с цистоскопия, биха могли да се използват за проследяване при мускулно неинвазивен уротелен карцином [високо качество на доказателства].

СЛАБА

■ PICO 5. Течни биопсии за свободно циркулираща туморна ДНК, свободно циркулираща туморна РНК и циркулиращи туморни клетки биха могли да се използват като диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери при клинични проучвания [ниско качество на доказателства].



Тестване чрез разширени панели от тумор-свързани гени с FoundationOne CDx (F1CDx) трябва да се прилага като източник на допълнителна информация за оценка на риск и вземане на терапевтични решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline
2. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2018
3. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017; 119 (3): 371-380
4. Tan TZ, Rouanne M, Tan KT, et al. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* 2019; 75 (3): 423-432
5. Kumar-Sinha C, Chinnaiyan AM. Precision oncology in the age of integrative genomics. *Nat Biotechnol* 2018; 36 (1): 46-60
6. Di Martino E, Tomlinson DC, Knowles MA. A decade of FGF receptor research in bladder cancer: past, present, and future challenges. *Adv Urol* 2012; 429213: 1-10
7. Falzarano SM, Feely MM. How can biomarkers assist the prognosis of urologic malignancies? *Expert Rev Molec Diag* 2019; 20 (3): 1-3
8. Marandino L, Raggi D, Giannatempo P, et al. Erdaftinib for the treatment of urothelial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19 (10): 835-846
9. FDA.gov: FDA approves first targeted therapy for metastatic bladder cancer[Internet] .2019 april 12. Available at: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-metastatic-bladder-cancer
10. Roubal K, Myint ZW, Kolesar JM. Erdaftinib: A novel therapy for *FGFR*-mutated urothelial cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2020; 77 (5): 346-351
11. ClinicalTrials.gov. A study of erdaftinib compared with vinflunine or docetaxel or pembrolizumab in participants with advanced urothelial cancer and selected fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene aberrations. Updated September 19, 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390504?term=03390504&rank=1>

12. FDA. Therascreen FGFR RGQ PCR kit – P180043. October 30, 2019. Available at: <https://www.fda.gov/medicaldevices/recently-approved-devices/therascreen-fgfr-rgq-pcr-kit-p180043>
13. Wang L, Gong Y, Saci A, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 alterations and response to PD1/PD11 blockade in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 2019; 76 (5): 599-603
14. Montazeri K, Bellmunt J. Erdafitinib for the treatment of metastatic bladder cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2020; 13 (1): 1-6
15. Batista R, Prazeres H, Sampaio C, et al. Validation of a novel, sensitive and specific urine-based test for recurrence surveillance of patients with non-muscle invasive bladder cancer in a comprehensive multicenter study. *Front Genet* 2019; 10: 1-15
16. Batista R, Vinagre N, Meireles S, et al. Biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance: A comprehensive review. *Diagnostics* 2020; 10 (39): 1-19
17. Davis and Patel The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immun Ther Cancer* 2019; 7: 278: 1-8
18. Tu MM, Ng TL, De Jong FC, et al. Molecular biomarkers of response to PD-1/PD-L1 Immune checkpoint blockade in advanced bladder cancer. Systematic review. *Blad Cancer* 2019; 5: 131-145
19. US FDA. FDA limits the use of Tecentriq and Keytruda for some urothelial cancer patients. 2018. Available at: www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm612484.htm
20. Liu H, Ye T, Yang X, et al. Predictive and prognostic role of PD-L1 in urothelial carcinoma patients with anti-PD-1/PD-L1 therapy: A systematic review and meta-analysis. *Disease Markers* 2020; Article ID 8375348; 1-16
21. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* 2013; 501: 338-345
22. De Mattos-Arruda L, Weigelt B, Cortes J, et al. Capturing intra-tumor genetic heterogeneity by de novo mutation profiling of circulating cell-free tumor DNA: A proof-of-principle. *Ann Oncol* 2014; 25: 1729-1735
23. Kerr PS, Freedland SJ, Williams SB. The current status of molecular biomarkers in patients with metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Expert Rev Molec Diag* 2020; 20 (2): 127-129
24. Khetrpal P, Lee MWL, Tan WS, et al. The role of circulating tumour cells and nucleic acids in blood for the detection of bladder cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 66: 56-63
25. Vandekerckhove G, Todenhöfer T, Annala M, et al. Circulating tumor DNA reveals clinically actionable somatic genome of metastatic bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 6487-6497
26. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1547-1557

2.5. ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК

Драга Тончева

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

PICO 1. Здрави индивиди с фамилна история за уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ) притежават ли сигнификантен риск за заболяемост, който да е индикация за генетично консултиране?

PICO 2. При пациенти с първичен УК, суспектни за наследствена предразположеност, генетично консултиране и тестване подобряват ли скрининга за други карциноми, асоциирани със синдром на *Lynch* (LS)?

PICO 3. Здрави индивиди с фамилна история за наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC) притежават ли сигнификантен риск за заболяемост от УК на горни пикочни пътища (УКППП), индикативен за генетично консултиране?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Прегледът на систематични епидемиологични проучвания на фамилии с УКПМ показват повишен риск за роднини от първа степен, както и по-голям риск за ранно възникване на болестта.¹⁻⁸ Голямо проучване на 2982 случая и 5782 контроли от десет географски области на САЩ установява, че фамилната анамнеза за УКПМ значимо увеличава риска с 50% (OR 1.5; 95%CI 1.2-1.8).⁴ Италианско многоцентрово проучване на 690 пациенти на възраст 25-80 години и контролна група от 690 индивиди показва, че фамилната анамнеза за УКПМ в роднини от първа степен увеличава два

пъти риска (OR 2.15), като роднини, по-млади от 65 години, имат по-висок риск. Също така пушачи с фамилна история за УКПМ имат четирикратно повишен риск в сравнение с непушачи без фамилна история.⁹ Показателят OR 1.35 е получен при по-ранно проучване на случаи/контроли в Йоркшир (Обединено кралство) с фамилна анамнеза за УКПМ.¹⁰ Стойност на OR 2.4 (95%CI 1.2-4.7) е доказан при мъже и OR 1.2 (95%CI 0.7-3.9) при жени от изследване на случаи/контроли, синхронизирани по възраст и пол (531 мъже и 144 жени)¹¹; OR 4.0 (95%CI 0.4-1.95) е установен в проучване на 173

контроли и същия брой случаи на млади жени от САЩ.¹² При два фамилно базирани анализа на случаи/контроли в Нидерландия (1193 случая на УКПМ и 853 контроли) и в щата Ню Йорк (САЩ) (319 болни мъже и 319 съвпадащи контроли) OR е съотв. 1.8 (95%CI 1.3-2.7)⁵ и 1.9 (95%CI 1.1-2.7)¹³ сред роднини на болни в сравнение с роднини в контролната група. Понови изследвания в САЩ при фамилна анамнеза за УКПМ (713 случая и 658 контроли) определя OR 1.39 (95%CI 0.73–2,64), като относителният риск е по-висок сред пушачите (OR 2.34; 95%CI 1.00-5.50)¹⁴; в Испанско изследване, включващо 1158 случая и съпоставим брой контроли, OR е 2.34 (95%CI 0.95-5.77)¹⁵. В Скандинавско проспективно проучване на 80309 монозиготни и 123382 еднополови дизиготни близнаци от Дания, Финландия, Норвегия и Швеция е определен по-висок фамилен риск за УКПМ при монозиготни близнаци (9.9%) в сравнение с дизиготни (5.5%) и е изчислен 30% относителен дял на наследствени фактори в етиологията на УКПМ.¹⁶ В Европейско проучване, проведено с цялостни геномни асоциативни изследвания (GWAS) на 3532 случая с УКПМ и 5120 контроли (пет проучвания) и репликативни анализи (8382 случая и 48275 контроли от 16 проучвания), са идентифицирани множество локуси, които асоциират с повишен риск в засегнати фамилии.¹⁷ Публикувани са данни за по-висок риск при мъжете, докато жените се диагностицират по-късно и имат по-висока смъртност. Болни жени с мускулно неинвазивен УКПМ два пъти по-често носят му-

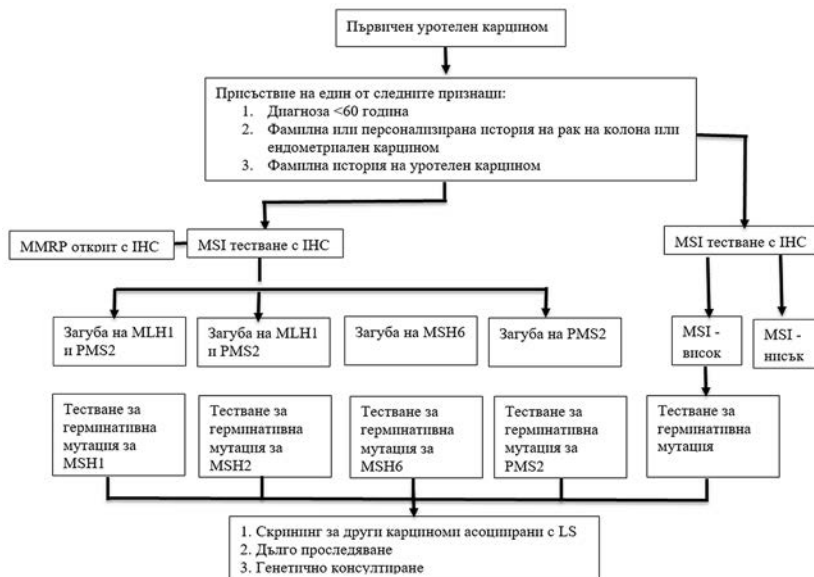
тации в ген *KDM6A* от мъже (74% срещу 42%). В съвременната литература липсва системно проучване за патогенни герминативни мутации при УК-и. При изследване на 1038 пациенти с високорисков УК 24% са носители на патогенни герминативни варианти.^{18, 19} Гени *MLH1* и *MSH2* са рискови, докато *ATM* и *BRCA2* потенциално предразполагат към УК.²⁰

PICO 2. Систематичен анализ на публикации за генетична предразположеност към УКПМ определя 28 значими варианти, свързани с риск, които са разположени в гени, свързани с химическа канцерогенеза, възстановяване на ДНК-дефекти и пътища на клетъчния цикъл: *GSTM1*-null, *NAT2*-бавни, *APOBEC*-rs1014971, *CCNE1*-rs8102137, *SLC14A1*-rs10775480, *PSCA*-rs2294008, *UGT1A*-rs1189203 и *TP63*-rs35592567, но все още без силни доказателства.²¹ Голямо проучване на 1038 пациенти с УК установява 24% честота на герминативни патогенни варианти. В сравнение с кохортата без карцином пациентите с УК имат достоверно обогатяване на варианта в *MSH2* (OR 15.4; 95%CI 7.1-32.7, $p < 0.0001$), *MLH1* (OR 15.9; 95%CI 4.4-67.7, $p < 0.0001$), *BRCA2* (OR 5.7; 95%CI 3.2-9.6, $p < 0.0001$) и *ATM* (OR 3.8; 95%CI 1.8-8.3, $p = 0.02$). В това проучване 24% от пациентите с УК са подложени на патогенни зародишни варианти, а 18.6% са с клинично изявени варианти. Гени *MLH1* и *MSH2* са валидирани като рискови гени за УК, докато *ATM* и *BRCA2* – като потенциални предразполагащи гени. Данните разкриват полезност на тестването на герминативни мутации в избрани високорискови

кохорти.²² При изследване на 586 пациенти с УК са определени патогенни/вероятно патогенни варианти при 14% от болните, по-често в ранна възраст (22% срещу 6%; $p = 0.01$). Най-често срещаните варианти засягат функцията на гени *BRCA2* (1.5%), *MSH2* (1.4%), *BRCA1* (1.4%), *CHEK2* (1.0%), *ERCC3* (0.7%), *NBN* (0.5%) и *RAD50* (0.5%). Гени *BRCA2* и *MSH2* са свързани с повишен риск за УК (съотв. OR 3.7, $p = 0.004$ и 4.6, $p = 0.001$) (виж Фиг. 1).²³

РІСО 3. Данни на четири центъра за изследване на HNPCC в САЩ и Северна Европа, включващи 6041 члена на 261 семейства, показват, че рискът от развитие на УКГПП до 70-годишна възраст е 8.4%. Този риск е намален до 6% след изключване на УКПМ. Най-високи рискове са определени при носители на мутация в *MSH2*: 28% за мъже и 12% за жени. Според авторите УКГПП се среща достатъчно често във фамилии с LS и затова е предложен за оценка на ефективни превантивни интервенции.^{24, 25} При голямо проучване на 1122 пациенти с новодиагностицирани УКГПП, включени във френска национална база данни, 239 (21.3%) вероятно са застрашени от наследствени тумори на база на установени клинични

критерии: възраст при диагноза < 60 години, без предишна анамнеза за УКПМ; предишна анамнеза за карцином, свързан с HNPCC, независимо от възраст; един роднина от първа степен с карцином, свързан с HNPCC, диагностициран преди 50-годишна възраст или двама роднини от първа степен, диагностицирани независимо от възраст.²⁶ Според EAU пациенти с УКГПП, които имат клинични данни, суспектни за наследствен характер на тумора, са показани за скрининг чрез ДНК-секвениране и генетично консултиране.²⁷ Експерти на NCCN препоръчват тестване на *MMR*-гени при пациенти с карцином на дебело черво, за да се определят тези, които трябва да бъдат изследвани за LS.^{28, 29} Доживотният риск за УКГПП варира от 2% до 18% според дефектния *MMR*-ген: при *MLH1* е 0.2-5%, при *MSH2* – 2-18%, при *MSH6* – 0.7-7%, а при *PMS2* не е определен; в общата популация на индивиди без мутации е < 1%. Скринингът на пациенти с LS е важен за оценка за развитие на нови първични тумори. Последни данни сочат, че мутации в гени за поправка на неправилно сдвоени бази представляват по-голям риск за УК.³⁰



Фигура 1. Алгоритъм за генетично тестване на уротелен карцином

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 2. При пациенти с клинични данни за ранно начало на първичен уротелен карцином (под 60-годишна възраст) или фамилна/лична история за колоректален или ендометриален карцином, или фамилна история за уротелен карцином, суспектни за наследствена предразположеност, клиницистите трябва да обсъждат изследване на MSI-H и MMR-дефицитни тумори с цел препоръки за скрининг на други карциноми, свързани със синдром на *Lynch*, и за определяне на прогноза [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. Клиницистите трябва да насочват здрави индивиди с фамилна история за наследствен неполипозен колоректален карцином (според Amsterdam- или ревизирани Bethesda-критерии) за медикогенетично консултиране с цел определяне на риск от развитие на карциноми на горни пикочни пътища [високо качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 1. При фамилна анамнеза за уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да препоръчат генетична консултация на здрави лица, родственици от първа степен на болни, с цел определяне на генетичен риск и носителство на патогенни герминативни мутации [ниско качество на доказателства].



- При пациенти с първичен уротелен карцином и данни за наследствена предразположеност се извършва генетично тестване на MSI-H и MMR за оценка на риск за развитие на други карциноми, свързани със синдром на *Lynch*.
- При пациенти с наследствен неполипозен ректален карцином се извършва медико-генетично консултиране в лицензирани генетични кабинети за оценка на риск от развитие на карциноми на горни пикочни пътища.

ЛИТЕРАТУРА

- Hemminki K, Bermejo JL, Jji, Kumar R, Familial bladder cancer and the related genes. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 386-392
- Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol* 2008; 26: 451-464
- Kiemenev LA. Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 110-115
- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35: 703-706
- Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 274-278
- Randi G, Pelucchi C, Negri E, et al. Family history of urogenital cancers in patients with bladder, renal cell and prostate cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 2748-2752
- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 1600-1608
- Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Sex-specific familial risks of urinary bladder cancer and associated neoplasms in Sweden. *Int J Cancer* 2009; 124: 2166-2171
- Turati F, Bosetti C, Polesel J, et al. Family history of cancer and the risk of bladder cancer: A case-control study from Italy. *Cancer Epidemiol* 2017; 48: 29-35
- Cartwright RA. Genetic association with bladder cancer. *Br Med J* 1979; 2: 798
- Kunze JE, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992; 69: 1776-1790
- Piper JM, Matanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 1033-1042
- Kramer AA, Graham S, Burnett WS, Nasca P. Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status. *Epidemiology* 1991; 2: 145-148
- Lin J, Spitz MR, Dinney CP, et al. Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. *Cancer* 2006; 107: 705-711
- Murta-Nascimento J, Silverman DT, Kogevinas M, et al., Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: Do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1595-1600
- Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries critical revision of the manuscript for important intellectual content. *JAMA* 2016; 315: 68-76
- Rothman NI, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 978-984
- Mancini M, Righetto M, Baggio G. Spotlight on gender-specific disparities in bladder cancer. *Urologia* 2019; 23: 391560319887327. doi: 10.1177/0391560319887327
- Hurst CD, Alder O, Platt FM, et al. Genomic subtypes of non-invasive bladder cancer with distinct metabolic profile and female gender bias in KDM6A mutation frequency. *Cancer Cell* 2017; 32 (5): 701-715 .
- Nassar AH, Alaiwi SA, AlDubayan SH, et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genet Med* 2020; 22: 709-718
- de Maturana EL, Rava M, Anumudu C, et al. Bladder cancer genetic susceptibility. A systematic review. *Bladder Cancer* 2018; 4: 215-226
- Nassar AH, Alaiwi SA, AlDubayan SH, et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genet Med* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0720-x2019>

23. Carlo MI, Ravichandran V, Srinivasan P, et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. *J Clinl Oncol* 2020; 38 (5): 406-414
24. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449
25. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (Hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU International* 2010; 106 (3): 300-302
26. Audenet F, Colin P, Yate DR, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: Proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU International* 2012; 110 (11b). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11298.x
27. Roupert M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018; 73: 111-122
28. Roupert M, Babjuk M, Burger E, et al. EAU Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma. European association of urology 2018: 1-28
29. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/colon-patient.pdf#page=15>
30. Phelan A, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Inherited forms of bladder cancer: a review of Lynch syndrome and other inherited conditions. *Future Oncol* 2018; doi: 10.2217/fon-2017-0346

3

Стадиране

3

3.1. СТАДИРАНЕ

Надя Димитрова

За стадиране на уротелни тумори се използва Осмо издание на TNM класификацията на UICC и AJCC.¹⁻⁴

Бъбречно легенче и уретер

Правила за класификация. Класификацията е приложима за карциноми, папиломи се изключват. Трябва да има хистологично или цитологично потвърждение на неоплазмата. Диагностичните процедури за оценка на категориите T, N и M са:

категория T – физикален преглед, образно изследване и ендоскопия;

категория N – физикален преглед и образно изследване;

категория M – физикален преглед и образно изследване.

Регионални лимфни възли. Регионални лимфни възли са хилусни, коремни парааортални и паракавални, и за уретер – вътретазови възли. Латералността не се отразява на N класификацията.

TNM клинична класификация

T – първичен тумор

TX първичният тумор не може да бъде оценен

T0 няма доказателство за първичен тумор

Ta неинвазивен папиларен карцином

Tis карцином *in situ*

T1 тумор, инвазиращ субепителна съединителна тъкан

T2 тумор, инвазиращ мускуларис

T3 (бъбречно легенче) тумор, инвазиращ отвъд мускуларис в перипелвична мастна тъкан или в бъбречен паренхим

T3 (уретер) тумор, инвазиращ отвъд мускуларис в периуретерна мастна тъкан

T4 тумор, инвазиращ съседни органи или през бъбрек в околна мастна тъкан

N – регионални лимфни възли

NX регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 няма метастази в регионални лимфни възли

N1 метастаза в единичен лимфен възел 2 cm или по-малко в най-големия си размер

N2 метастаза в единичен лимфен възел, по-голяма от 2 cm или метастази в множествени лимфни възли

M – далечни метастази

M0 няма далечни метастази

M1 наличие на далечни метастази.

pTNM патоанатомична класификация

Категориите pT и pN съответстват на категориите T и N

Стадий

Стадий 0a	Ta	N0	M0
Стадий 0is	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0
Стадий III	T3	N0	M0
Стадий IV	T4	N0	M0
	Всяко T	N1, N2	M0
	Всяко T	Всяко N	M1

Пикочен мехур

Правила за класификация. Класификацията е приложима за карциноми, папиломи се изключват. Трябва да има хистологично или цитологично потвърждение на неоплазмата. Диагностичните процедури за оценка на категориите T, N и M са:

категория T – физикален преглед, образно изследване и ендоскопия;

категория N – физикален преглед и образно изследване;

категория M – физикален преглед и образно изследване.

Регионални лимфни възли. Регионални лимфни възли са възлите в малък таз, основно тези, които са под бифуркацията на общи илиачни артерии. Латералността не се отразява на N класификацията.

TNM клинична класификация

T – първичен тумор

Наставката (m) трябва да се добавя към категорията T за означаване на множествени тумори. Наставката (is) може да се добавя към категорията T за означаване наличието на свързан карцином *in situ*.

TX първичният тумор не може да бъде оценен

T0 няма доказателство за първичен тумор

Ta неинвазивен папиларен карцином

Tis карцином *in situ*: ‘плосък тумор’

T1 тумор, инвазиращ субепителна съединителна тъкан

T2 тумор, инвазиращ muscularis propria

T2a тумор, инвазиращ повърхностна muscularis propria (вътрешна половина)

T2b тумор, инвазиращ дълбока muscularis propria (външна половина)

T3 тумор, инвазиращ перивезикална тъкан:

T3a микроскопски

T3b макроскопски (екстравезикална маса)

T4 тумор, инвазиращ някое от следните: простатна строма, семенни мърчучета, матка, влагалище, тазова стена, коремна стена

T4a тумор, инвазиращ простатна строма, семенни мехурчета, матка или влагалище

T4b тумор, инвазиращ тазова стена или коремна стена

N – регионални лимфни възли

NX регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 няма метастази в регионални лимфни възли

N1 метастаза в единичен лимфен възел в малък таз (хипогастричен, обтураторен, външен илиачен или пресакрален)

N2 метастази в множествени лимфни възли в малък таз (хипогастрични, обтураторни, външни илиачни или пресакрални)

N3 метастаза в общ илиачен лимфен възел(и)

M – далечни метастази

M0 няма далечни метастази

M1a метастази в нерегионални лимфни възли

M1b други далечни метастази

pTNM патологична класификация

Категориите pT и pN съответстват на категориите T и N.

Стадий

Стадий 0a	Ta	N0	M0
Стадий 0is	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий II	T2a, T2b	N0	M0
Стадий IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0

	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Стадий IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Стадий IVA	T4b	Всяко N	M0
	Всяко T	Всяко N	M1a
Стадий IVB	Всяко T	Всяко N	M1b

Уретра

Правила за класификация. Класификацията е приложима за карциноми на уретра и преходноклетъчни карциноми на простата и простатна уретра. Трябва да има хистологично или цитологично потвърждение на неоплазмата. Диагностичните процедури за оценка на категориите T, N и M са: категория T – физикален преглед, образно изследване и ендоскопия; категория N – физикален преглед и образно изследване; категория M – физикален преглед и образно изследване.

Регионални лимфни възли. Регионални лимфни възли са ингвинални и тазови възли. Латералността не се отразява на N класификацията.

TNM клинична класификация

T – първичен тумор

TX първичният тумор не може да бъде оценен

T0 няма доказателство за първичен тумор

Уретра (мъже и жени)

Ta неинвазивен папиларен, полипоиден или верукозен карцином

Tis карцином *in situ*

T1 тумор, инвазиращ субепителна съединителна тъкан

T2 тумор, инвазиращ някое от следните: спонгиозно тяло, простата, периуретрален мускул

T3 тумор, инвазиращ някое от следните: кавернозно тяло, отвъд капсула на простата, предна част на влагалище, шийка на пикочен мехур (разпространение извън простата)

T4 тумор, инвазиращ други съседни органи (инвазия на пикочен мехур)

Уротелен (преходноклетъчен) карцином на простата

Tis карцином *in situ*, ангажиращ простатна уретра, периуретрални или простатни канали, без стромална инвазия

T1 тумор, инвазиращ субепителна съединителна тъкан (за тумори, ангажиращи само простатна уретра)

T2 тумор, инвазиращ някое от следните: простатна строма, спонгиозно тяло, периуретрален мускул

T3 тумор, инвазиращ някое от следните: кавернозно тяло, отвъд капсула на простата, шийка на пикочен мехур (разпространение извън простата)

T4 тумор, инвазиращ други съседни органи (инвазия на пикочен мехур или право черво).

N – регионални лимфни възли

NX регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 няма метастази в регионални лимфни възли

N1 метастаза в единичен лимфен възел

N2 метастази в множествени лимфни възли

M – далечни метастази

M0 няма далечни метастази

M1 наличие на далечни метастази

pTNM патоанатомична класификация

Категориите pT и pN съответстват на категориите T и N.

Стадий

Стадий 0a	Ta	N0	M0
Стадий 0is	Tis	N0	M0
Стадий I	T1	N0	M0
Стадий II	T2	N0	M0
Стадий III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадий IV	T4	N0, N1	M0
	Всяко T	N2	M0
	Всяко T	Всяко N	M1

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

За стадиране на уротелни карциноми клиницистите трябва да използват Осма ревизия на TNM-класификацията на малигнени тумори от 2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Урологични тумори. В: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (ред.). TNM класификация на злокачествените тумори. Осмо издание. UICC, 2017, стр. 203-225. Лицензиран превод на български: Надя Димитрова. Арт Трейсър, 2020
2. Бъбречно легенче и уретер. В: Amin MB (ред.). TNM класификация на злокачествените тумори. Осмо издание. UICC, 2017, стр. 218-219. Лицензиран превод на български: Надя Димитрова. Арт Трейсър, 2020
3. Пикочен мехур. В: Amin MB (ред.). TNM класификация на злокачествените тумори. Осмо издание. UICC, 2017, стр. 220-223. Лицензиран превод на български: Надя Димитрова. Арт Трейсър, 2020
4. Уретра. В: Amin MB (ed.). TNM класификация на злокачествените тумори. Осмо издание. UICC, 2017, стр. 224-225. Лицензиран превод на български: Надя Димитрова. Арт Трейсър, 2020

3.2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър Калев

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

PICO 1. Двете скали за оценка на пърформанс статус (PS) (*Karnofsky* и *ECOG/WHO*) сравними ли са помежду си?

PICO 2. Оценката на PS свързана ли е с качеството на живот (КнЖ), оценено от пациенти?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

Наративен анализ. Определяне на функционален пърформанс статус (FPS) при уротелен карцином (УК) е количествена оценка на дееспособността на пациента. Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*¹ и *ECOG/WHO*.^{2, 3} Оценката на PS корелира с преживяемостта.⁴

Скала на Karnofsky (KPS)

100% нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест

90% възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест

80% нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест

70% може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд

60% нуждае е се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си

50% нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи

40% неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ

30% крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот

20% тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение

10% морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест

0% смърт

Скала на ECOG/WHO (ECOG PS)

0 без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)

1 със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическата активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)

2 със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)

3 със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към леглото (възможност само за ограничени грижи за себе си)

4 прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)

5 смърт

Квантитативен анализ

PICO 1. Валидирано сравнение на прогнозната валидност на скалите на *Karnofsky* (KPS) и ECOG е проведено в проспективна група, включваща 536 пациенти, оценени в общо 1656 задания⁵: (a) ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100; (b) ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80; (c) ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60; (d) ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40; (e) ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20. Корелациите между скалите, анализирани чрез *Spearman R* коефициент, е -0.869 и ос-

тават непроменени за начална и следлечебна оценка, напреднала и ограничена болест, наличие или липса на терапевтичен отговор, както и за различни оценители (R-range -0.825 – -0.901). Уни- и мулти-вариационен анализи на прогностичната стойност за преживяемост документират предсказуемата валидност на двете скали. Въпреки това, KPS показва по-слаба способност да дискриминира пациенти с различна прогноза и клиничната употреба на ECOG PS трябва да се предпочита.

PICO 2. Степента на асоциираност между лекарска оценка на PS и пациентска самооценка на КнЖ е изследвана в систематичен анализ, включващ 18 проучвания.⁶ Анализът е карцином-неспецифичен. Инструментите за оценка на КнЖ използват FACT, EQ-5D и FACIT и визират параметри като болка, умора, общ здравен статус и др. В повечето проучвания ($k = 14$) се съобщава за достоверна положителна корелация между PS и КнЖ. Две проучвания демонстрират отрицателни и/или слаби нива на асоциация между стойностите на PS и КнЖ ($r = 0.43$ и -0.55); подобни са резултатите за емоционално благополучие в проучване при пациенти, третирани с модификатори на биологичен отговор (R-range = 0.11-0.24).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1. За оценка на пърформанс статус при пациенти с уротелен карцином клиницистите трябва да използват скалите на ECOG/WHO и/или <i>Karnofsky</i> със сравнима прогностична валидност [високо качество на доказателства].
СЛАБА	PICO 2. Клиницистите биха могли да съчетават оценките на пърформанс статус и на качество на живот с цел по-висока ефективност на пациентските грижи [много ниско качество на доказателства].



- При всички пациенти с уротелен карцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на *Karnofsky* и/или *ECOG/WHO* за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневноата дееспособност на болните.
- При оценка на PS трябва да се диференцират симптоми на онкологичната болест от тези на придружаващи заболявания.
- Количествената оценка на PS има прогностична и предиктивна стойност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia Univ Press 1949. p. 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, List MA, Lansky LL, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British J Cancer* 2003; 89 (6): 1022-1027
5. Buccheri G, Ferringo D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141
6. Atkinson TM, Andreotti CF, Roberts KE, et al. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3645-3652

4 Хирургично поведение

4

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

4.1. ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕЗЕКЦИЯ НА УРОТЕЛНИ КАРЦИНОМИ

Красимир Янев, Марин Георгиев

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

PICO 1. При мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНКПМ) повторна трансуретрална резекция (реТуТУР) демонстрира ли онкологична полза?

PICO 2. При МНКПМ трансуретрална лазерна терапия превъзхожда ли класическата трансуретрална резекция (ТуТУР по безопасност и ефикасност?

PICO 3. При уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ) могат ли да се идентифицират рискови фактори за засягане на простатна част на уретра?

PICO 4. При УКПМ едновременно провеждане на ТуТУР и трансуретрална резекция на простата (ТУРП) онкологично безопасно ли е?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Метаанализ на 31 проучвания с 8409 пациенти разглежда ползи от провеждане на повторна трансуретрална резекция (реТуТУР) при пациенти с МНКПМ (Ta, T1).^{1,2} Резидуален тумор се открива в 17-65% от случаите с Ta и в 20-71% от случаите с T1. В 36-86% резидуален тумор се открива на мястото на предходна резекция. Повишаване на стадия на болестта се

среща в 0-8% в групата на Ta тумори (Ta -> T1) и в 0-32% в групата на T1 (T1 -> T2). Чесотата на рецидив в групата на Ta тумори е 16% при провеждане на реТуТУР срещу 58% при пациенти, при които реТуТУР не е проведен. В групата на T1 тумори не се открива ясна зависимост между честота на рецидив и реТуТУР. Отбелязва се по-ниска обща смъртност при пациенти

с проведен реТУТУР в сравнение с болни, при които реТУТУР не е прилаган (22-30% [реТУТУР] срещу 26-36% [без реТУТУР]).

РІСО 2. Метаанализ на 7 проучвания разглежда безопасност и ефикасност на трансуретрална лазерна терапия на МНКПМ в сравнение с класическа ТуТУР.³ Не се установява статистически значима разлика между двете техники по отношение на оперативно време (MD -0.69; 95%CI -1.62-0.24, $p=0.14$). Достоверно предимство на трансуретралната лазерна терапия в сравнение с ТуТУР се установява по отношение на продължителност на иригация на пикочен мехур (RR 0.36; 95%CI 0.19-0.69, $p=0.002$), продължителност на катетеризация (MD -1.26; 95%CI -1.79, -0.73, $p<0.00001$), продължителност на болничен престой (MD -1.52; 95%CI -1.83 – -1.20, $p<0.00001$), реакция на obturatorен нерв (RR 0.07; 95%CI 0.02-0.23, $p<0.0001$) и честота на перфорация на пикочен мехур (RR 0.16; 95%CI 0.05-0.54, $p=0.003$). По отношение на преживяемостта без рецидив (ПБР) на първа година не се установява статистически значима разлика между двете техники (RR 1.04; 95%CI 0.98-1.10, $p=0.22$), докато на втора година се отчита полза за пациенти в групата на лазерна терапия (RR 1.13; 95%CI 1.04-1.22, $p=0.002$).

РІСО 3. Проспективно проучване върху 340 пациенти с доказан УКПМ разглежда рисковите фактори за засягане на простатна част на уретра от

основната болест.⁴ В 6.2% в мукоза на простатна уретра се открива УК. В 3.5% туморната лезия е макроскопски видима, а в 2.7% е с микроскопски характер. Авторите идентифицират следните рискови фактори за ангажиране на простатна уретра от УК: висок стадий и грейд (G) на болестта и мултифокалност (независим рисков фактор, $p=0.001$). Метаанализ на статии на същата тематика в периода 1985-2011 г. идентифицира като допълнителни рискови фактори наличие на карцином *in situ* (CIS) компонента, ангажиране на тригонум или мехурна шийка и рецидивна болест.⁵

РІСО 4. Метаанализ на 8 проучвания с 1234 пациенти изследва безопасност на едновременно провеждане на ТуТУР и ТУРП при болни с УКПМ.⁶ Контингентът е разделен в група с едновременно проведен ТуТУР и ТУРП (634 пациенти) и контролна група – проведен ТуТУР като единствена манипулация (600 пациенти). Рецидив на основната болест в простатно ложе се наблюдава в 65 случая (10.25%) от първа група и в 58 случая (9.67%) от втора контролна група; отчита се липса на статистически значима разлика. Като основен и независим рисков фактор за рецидив в простатно ложе се идентифицира мултифокалност на тумора. Не се установява статистически значима разлика в общия риск от рецидив на болестта между двете групи.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. За диагностициране на резидуален мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да провеждат повторна трансуретрална резекция с цел снижение на честота на рецидив и подобряване на обща преживяемост [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. Клиницистите трябва да обсъждат трансуретрална лазерна терапия на мускулно неинвазивен карцином на пикочния мехур, като безопасна и ефективна алтернатива на класическа трансуретрална резекция [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. За ангажиране на простатна част на уретра от уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат следните рискови фактори: мултифокалност, висок туморен стадий и грейд (G), засягане на тригонум или мехурна шийка и рецидивна болест [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 4. Клиницистите биха могли безопасно да провеждат трансуретрална резекция на пикочен мехур и трансуретрална резекция на простата в рамките на една оперативна интервенция [високо качество на доказателства].



- *Провеждане на повторна трансуретрална резекция се препоръчва категорично при съмнение за непълна резекция на туморна формация на първи акт, при липса на детрузорен мускул в материал след първична трансуретрална резекция и във всички случаи на тумор T1.*
- *Повторна трансуретрална резекция се провежда в рамките на 2-6 седмици след първична. Препоръчва се резекция в областта на цикатрикса от предходна манипулация.*



- **Находката при повторна трансуретрална резекция следва да се опише щателно в оперативния протокол. Препоръчва се патологът да бъде информиран за проведено предходно лечение (интравезикална химиотерапия, лъчелечение, трансуретрална резекция) с оглед точно стадиране и диагноза.**
- **Резекция на простатна част на уретра следва да се извърши при наличие на рискови фактори за простатно ангажиране от уротелен карцином: засягане на тригонум или шийка на пикочен мехур, мултифокалност, рецидивна болест, карцином *in situ* компонента.**
- **При наличие на техническа възможност за лазерна терапия на карцином на пикочен мехур техниката може да се прилага от опитен оператор като алтернатива на класическа трансуретрална резекция.**
- **Провеждане на трансуретрална и простатна резекции в рамките на една интервенция следва да се прилага в селектирани случаи от опитен хирург.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Witjes JA, Bruins M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2018. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf>
2. Cumberbatch MGK, Foester B, Catto JWF, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2018; 73 (6): 925-933
3. Bai Y, Liu L, Yuan H, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 2014; 12: 301
4. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005; 48 (5): 760-763
5. Huguet J. Prostatic involvement by urothelial carcinoma in patients with bladder cancer and their implications in the clinical practice. *Actas Urol Esp* 2012; 36 (9): 545-53
6. Picozzi SC, Ricci C, Gaeta M, et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol* 2012; 44 (5): 1325-33

4.2. ПАРЦИАЛНА ЦИСТЕКТОМИЯ*Чавдар Славов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ) парциалната цистектомия (ПЦ), сравнена с радикална цистектомия (РЦ), демонстрира ли клинична полза по отношение на степен на рецидив, преживяемост без метастази и качество на живот?

PICO 2. При уротелен карцином (УК), локализиран в дивертикул на пикочен мехур, ПЦ демонстрира ли клинична полза в сравнение с РЦ?

PICO 3. При МИКПМ кои прогностични фактори подобряват онкологичната ефективност на ПЦ в сравнение с РЦ?

PICO 4. При интравезикален рецидив каква е онкологичната ефективност на спасителна РЦ след ПЦ в сравнение с първична РЦ?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Липсват систематичен и/или метаанализ. В ретроспективно проучване се прави сравнение на ефекта на лечение, като се съпоставя процентът на обща преживяемост (ОП) и на карцином-специфична преживяемост (КСП) при 7243 пациенти с МИКПМ, лекувани с ПЦ ($n = 1573$) или РЦ ($n = 5670$). Резултатите показват, че в цялата кохорта оценките на ОП и КСП за 5 години са съотв. 57.2% и 76.4% за ПЦ и 50.2% и 65.8% за РЦ. Пациентите съвпадат по критерии възраст, раса, стадии рТ и рN, грейд на тумора (G) и година на операция. При дългосрочно проследяване (5 години след начало на проучването) процентното съотношение на ОП и КСП са съотв. 56.0%

и 73.5% за ПЦ и 50.9% и 67.5% за РЦ.¹ В ретроспективно проучване върху 86 пациенти², претърпели ПЦ по повод УК (pT1-4 N0-1 Mx), е осъществена съпоставка (1: 2) с РЦ въз основа на възраст, пол, патологичен T-стадий и проведена неoadювантна химиотерапия. След средно следоперативно проследяване от 6.2 години (диапазон от 0 до 27) посредством периодичен образен скрининг на коремни и малкотазови органи и уретроцистоскопия не се отчита статистически значима разлика в 10-годишна ОП без рецидив (61% срещу 66%, $p = 0.63$) или КСП (58% срещу 63%, $p = 0.67$). Четирима от 86 пациенти (5%), при които е извършена ПЦ, показват екстравезикален

тазов туморен рецидив срещу 29 от 167 (17%) с РЦ ($p = 0.004$). При 33 от 86 пациенти (38%) е диагностициран интравезикален рецидив след ПЦ и 16 от 86 (19%), първоначално лекувани с ПЦ, в крайна сметка претърпяват РЦ.³ Анализът показва, че пациенти с ПЦ остават изложени на риск за интравезикален рецидив и трябва да подлежат на периодично наблюдение по утвърдена схема и методики, използвани след трансуретрална туморна резекция (ТуТУР).

РІСО 2. Интрадивертикуларният УКПМ е рядък, приблизително 1% от всички тумори на пикочен мехур.^{4,5} В ретроспективен анализ от 2009 г. са проследени 39 пациенти с интрадивертикуларен УК, като 13 (33%) са представени с повърхностна болест (Та), 13 (33%) – с повърхностно инвазивни тумори (Т1) и 13 (33%) – с инвазия извън дивертикуларната стена. Петгодишна КСП е $72 \pm 5.4\%$. Значителни разлики са наблюдавани за преживяемостта при пациенти с повърхностни тумори ($83 \pm 9\%$), повърхностно инвазивни тумори ($67 \pm 7\%$), при които е проведена ПЦ и при пациенти с прогресия в стената на пикочния мехур ($45 \pm 14\%$) с последваща РЦ.⁴ В друг систематичен анализ на 11 институционални база данни за 115 пациенти с интрадивертикуларен УК, лекуван с РЦ ($n = 81$) или ПЦ ($n = 34$), не се установяват статистически значими разлики в кликопатологичните характеристики между двете групите.⁶ От пациентите със стадий сТа/Т1 от ТуТУР/биопсия 55% показват рестадиране $\geq pT2$ при ПЦ/РЦ. Петгодишните ОП и КСП са

съотв. 62% и 56% за РЦ и 66% и 55% за ПЦ ($p = 0.9$ и $p = 0.6$). Интравезикален рецидив на тумор е наблюдаван при 6 от 34 (18%) пациенти с ПЦ. При мултивариационен анализ положителните хирургични граници и екстравезикално разпространение ($\geq pT2$) се свързват с по-лоша прогноза и по-нисък процент на ОП.

РІСО 3. Систематичен литературен анализ проучва влиянието на различни преоперативни прогностични параметри върху онкологичната ефективност на ПЦ в сравнение с РЦ с цел да се прецизират индикациите за извършването ѝ.⁷ Включени са 50 публикации с ретроспективен обсервационен дизайн, изключително високо ниво на хетерогенност и значителен риск от отклонение (RoB), водещи до ниска качество на доказателствата и условна препоръчителност на заключенията. Като прогностични параметри, подобряващи онкологичната ефективност на ПЦ, са отчетени солитарна лезия с размер < 5 cm в зона на мехура далеч от тригонум (позволяваща резекция на 2 cm във видимо здрава тъкан от ръба на тумора), липса на мултифокалност, липса на карцином *in situ* (CIS), извършване на разширена тазова лимфна дисекция. Едва между 2.8% и 5% от пациентите с МИ-КПМ са подходящи за ПЦ при прилагане на тези прогностични критерии като индикации. Като допълнителен прогностичен параметър при ПЦ по отношение на качество на живот (КнЖ) са запазен контрактилитет и функционален капацитет на пикочен мехур преоперативно. Постоперативните


прогностични параметри са обект на изследване на едно от най-големите кохортни проучвания, включващо 181 пациента с ПЦ.⁸ По отношение на 5-годишна преживяемост след ПЦ се установява негативно прогностично влияние на постоперативен стадий Т3-Т4 (HR 2.10; 95%CI 1.32-3.34), наличие на засягане на лимфни възли N1-2 (HR 2.43; 95%CI 1.11-5.31) или липса на лимфна дисекция Nx (HR 1.56; 95%CI 0.86-2.83) и наличие на лимфно-съдова инвазия (HR 2.00; 95%CI 1.03-3.87). Друг систематичен анализ проучва постоперативни прогностични параметри, които имат влияние върху онкологичната ефективност на ПЦ.⁹ Негативно влияние върху ПЦ в сравнение с РЦ е установена за лимфоваскуларна инвазия, нужда от уретерална реимплантация, предходна анамнеза за КПМ и екстравезикално разпространение (\geq pT2 N1-2) (10-годишна ОП – 24% срещу 37%; $p = 0.021$).

РІСО 4. Систематичен анализ проучва онкологична ефективност на спасителна РЦ след ПЦ (интравезикален рецидив в приблизително 38% с 19% налагащи спасителна РЦ) в сравнение с първична РЦ.⁹ При тези пациенти средното време от ПЦ до спасителна РЦ е 1.6 години. Петгодишната преживяемост без рецидив (ПБР) след спасителна РЦ е 56%, а ОП е 41% (приблизително еквивалентни на тези, наблюдавани след първична РЦ). При групиране по стадий пациентите с орган-ограничен МИКПМ (pT2 N0) имат еквивалентна ОП и КСП след спасителна РЦ в сравнение с първична РЦ. В допълнение, този систематичен анализ установява, че пациенти с екстравезикално разпространение на МИКПМ (\geq pT2 N1-2) при спасителна РЦ имат значително по-лоша 5-годишна ОП в сравнение с първична РЦ (22% срещу 36%; $p = 0.027$).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 3.** Като позитивни прогностични фактори за ефективност на парциална цистектомия клиницистите трябва да обсъждат: солитарна лезия < 5 cm, далеч от тригонума (позволяваща резекция на 2 cm във видимо здрава тъкан от ръба на тумора), липса на мултифокалност, липса на карцином *in situ*, съгласие за разширена тазова лимфна дисекция, преоперативно запазен контрактилитет и функционален капацитет на пикочен мехур [умерено качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 3. Като негативни прогностични фактори за ефективност на парциална цистектомия клиницистите трябва да обсъждат: наличие на лимфоваскуларна инвазия, нужда от уретерална реимплантация, предходна анамнеза за карцином на пикочен мехур, екстравезикално разпространение (\geq pT2 N1-2) [умерено качество на доказателства]. ■ PICO 4. При интравезикален рецидив на мускулно инвазивен карцином след парциална цистектомия клиницистите трябва да обсъждат спасителната радикална цистектомия, особено при орган-ограничен стадий на болестта [ниско качество на доказателства].
<p>СЛАБА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 1. При строго селектирани пациенти с мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (информирани и колаборативни) клиницистите биха могли да обсъждат парциална цистектомия като ефективна алтернатива на радикална цистектомия [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2. При строго селектирани пациенти с интрадивертикуларна локализация на мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат парциална цистектомия като еквивалент на радикална цистектомия [много ниско качество на доказателства].
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Парциална цистектомия е метод на лечение с висока онкологична ефективност при строго селектирани пациенти с мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур, които не надвишават 2.8-5% от всички болни, насочени за хирургично лечение.</i> ■ <i>Основен фактор за успеваемост на парциална цистектомия е прецизно предоперативно стадирание и строго спазване на индикациите за приложението ѝ.</i> ■ <i>Парциалната цистектомия следва да бъде извършвана с разширена тазова лимфна дисекция, идентична на тази при радикална цистектомия; липсата ѝ води до компроментиране на онкологичната ефективност както на парциалната цистектомия, така и на евентуалната последваща спасителна радикална цистектомия.</i>



- Провеждането на парциална цистектомия налага изключително тясно мултидисциплинарно сътрудничество, строг протокол на проследяване и значително ниво на кооперативност на пациента.
- Пациенти, лекувани с парциална цистектомия, остават с висок риск за интравезикален рецидив и трябва да подлежат на строго периодично наблюдение по утвърдена схема и методики, подобни на тези, използвани след трансуретрална туморна резекция по повод мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: A population-based matched analysis. *Urology* 2009; 74 (4): 858-864
2. Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr Opin Urol* 2015; 25: 111-115
3. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, et al.. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J Urol* 2012; 188 (4): 1115-1119
4. Golijanin D, Yossepowitch O, Beck SD, et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol* 2003; 170 (5): 1761-1764
5. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, et al. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nature Rev Urol* 2014; 11 (7): 383
6. Poletajew S, Krajewski W, Adamowicz J, et al. Management of Intradiverticular bladder tumours: A systematic review. *Urologia Internat* 2020; 104 (1-2): 41-46
7. Smelser WW, Austenfeld MA, Holzbeierlein JM, et al. Where are we with bladder preservation for muscle-invasive bladder cancer in 2017? *Indian J Urol* 2017; 33 (2): 111-117
8. Leveridge MJ, Siemens DR, Izard JP, et al. Partial cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: Practice patterns and outcomes in the general population. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (12): 412-418
9. Lyons MD, Smith AB. Surgical bladder-preserving techniques in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2016; 34 (6): 262-27

4.3. РАДИКАЛНА ЦИСТЕКТОМИЯ/ЦИСТОПРОСТАТЕКТОМИЯ

Чавдар Славов

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

PICO 1. При високо рисков или рефрактерен мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНИКПМ) радикална цистектомия (РЦ) демонстрира ли клинична полза спрямо локално лечение по отношение на обща (ОП) и карцином-специфична преживяемост (КСП)?

PICO 2. При мускулно инвазивен КПМ (МИКПМ) кои са негативни прогностични маркери за по-ниска ОП при РЦ в сравнение с локално и палиативно лечение?

PICO 3. При МИКПМ приложение на отворена, лапароскопска или робот-асистирана РЦ имат ли сравними онкологични резултати?

PICO 4. При МИКПМ приложение на РЦ демонстрира ли онкологична полза спрямо тримодална терапия (ТМТ) (максимална трансуретрална резекция (ТуТУР), последвана от едновременно лъчехимиолечение) по отношение на преживяемост?

PICO 5. При провеждане на РЦ институции/хирурзи с малък срещу такива с голям оперативен обем (над 20 РЦ годишно) имат ли сравними онкологични и клинични резултати?

PICO 6. При МИКПМ неoadювантна химиотерапия (НХТ) демонстрира ли онкологична полза спрямо самостоятелна РЦ по отношение на преживяемост и риск от рецидив?

PICO 7. Провеждане на РЦ в отложен порядък (над 80 дни от диагностициране на КПМ или над 40 дни от поставяне на индикации за РЦ) има ли сравними онкологични и клинични резултати спрямо по-ранно провеждане?

PICO 8. Провеждане на РЦ с ортотопичен пикочен мехур, като форма на уринна деривация (УД), притежава ли сравними онкологични резултати, честота на усложнения и предимство за качество на живот (КнЖ) спрямо други видове уринна деривация (илеален кондуит, уретерокутанеостоми и др.)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

РІСО 1. За да се изследва ОП при пациенти с МНИКПМ в стадий Т1 G3, лекувани с ранна РЦ спрямо локално лечение на първичен тумор (ендоскопско лечение със или без интравезикална химиотерапия или имуно-терапия), са идентифицирани 4900 пациенти и на ранна РЦ са подложени 23.7% от случаите.¹ Независимите прогнози за ранно оперативно лечение включват: по-ниска възраст, бяла раса и по-нисък статус на коморбидност. Средната ОП е 7.0 месеца за пациенти с патологичен грейд G3 МНИКПМ. Едно- и 5-годишната преживяемост на пациенти, третирани с ранна РЦ, е 94.8% и 71.0%, докато за случаи с първоначално локално лечение е съответно 85.2% и 52.4% ($p < 0.001$). При стадий Т1 G3 на МНИКПМ ранна РЦ е свързана с полза за ОП в сравнение с първоначално локално лечение. Дефинират се няколко причини за извършване на РЦ за избрани пациенти с МНИКПМ, преди всичко – ниска точност при стадиране на Т1 тумори; при последващо радикално оперативно лечение 27-51% от пациентите са в стадий на мускулно инвазивен тумор.² Най-високо ниво на доказателственост за полза от ранна РЦ при високо рисков МНИКПМ дава метаанализ, включващ 11 проучвания и 1735 пациенти.³ По отношение на ОП локално лечение със запазване на пикочния мехур при МНИКПМ дава предимство пред РЦ (95%CI 0.25-0.89, $p = 0.02$; хетерогенността I^2 37%). По отношение на КСП не се открива статистически значима разлика при анализ на 2.5 и

10-годишна КСП, но РЦ предоставя достоверно по-добра 15-годишна КСП (OR 2.19; 95%CI 1.21-3.95, $p = 0.009$). Ранна РЦ при високорисков МНИКПМ се аргументира от лоша онкологична ефективност на РЦ при МИКПМ след прогресия от МНИКПМ спрямо РЦ при първично МИКПМ.⁴ Метаанализ, интерпретиращ този въпрос, включва 19 проучвания с 3085 пациенти, от които 659 (21%) демонстрират прогресия до МИКПМ и 428 (14%) умират като пряко следствие от онкологична болест при период на проследяване от 48 до 123 месеца. Петгодишната КСП след прогресия на високорисков МНИКПМ до МИКПМ е 35%, въпреки проведено лечение.

РІСО 2. Липсват систематичен и/или метаанализ. В ретроспективен анализ на група от 3262 пациенти с МИКПМ, на възраст над или равна на 66 години, едва 21% от изследваните лица са провели дефинитивно лечение с РЦ. По-напреднала възраст при диагноза и по-висока коморбидност са свързани с намалени шансове за осъществяване на оперативно лечение (за възраст ≥ 80 години – с 95% срещу 66-69 години и при индекс на коморбидност по *Charlson* 3 – с 95% срещу индекс 0-1). При значителен процент от пациенти, индицирани за РЦ, но непровели оперативно лечение, причината е нежелание за понасяне на последствията от УД. Голямо разстояние до наличен хирург също корелира с намалени шансове за РЦ (за > 75 km спрямо 0-10 km).⁵

РІСО 3. Систематичен анализ на 16 независими проучвания, включително 7 проспективни и 9 ретроспективни, оценяват лапароскопска/робот-асистираната РЦ (АРЦ/РАРЦ) АРЦ и открита РЦ (ОРЦ). Резултатите показват, че АРЦ се свързва с по-дълго оперативно време и достоверно по-малко общи усложнения, по-малка загуба на кръв, по-кратка продължителност на болничен престой, по-малка нужда от хемотрансфузия и от наркотично обезболяване, по-кратко време до пълно амбулаторно възстановяване, по-кратко време до редовна диета, по-малко позитивни хирургични граници, по-малко позитивни метастатични лимфни възли, по-ниска скорост на далечно метастазиране и по-ниска смъртност. Липсва достоверна разлика по отношение на ОП и КСП.⁶ Метаанализ, включващ 9 рандомизирани проучвания с общо 803 пациенти, сравнява минимално-инвазивна РЦ с ОРЦ.⁷ Оценката по GRADE на индивидуалните проучвания и на резултатите, дефинирани от метаанализа, е висока, с ниска хетерогенност и нисък риск от отклонение (RoB). По отношение на проследяваните онкологични параметри минимално-инвазивната РЦ и ОРЦ дават еквивалентни резултати: риск от рецидив (OR 0.95; 95%CI 0.66-1.37), преживяемост (OR 0.91; 95%CI 0.60-1.37), брой на премахнати лимфни възли (OR -1.43; 95%CI 3.75-0.89), наличие на лимфни метастази (OR 0.97; 95%CI 0.53-1.75) и позитивни резекционни линии (OR 1.00; 95%CI 0.50-2.03). По отношение на периперативни параметри АРЦ/РАРЦ е свързана с по-дълго оперативно време (OR

-62.90; 95%CI -36.02– -89.78; $p < 0.00001$), по-малък обем на кръвозагуба (OR -338.78; 95%CI -422.22 – -255.33; $p < 0.00001$), по-ниска честота на хемотрансфузии (OR 0.46; 95%CI 0.30-0.70; $p < 0.0002$), по-бързо захранване (OR -0.70; 95%CI -0.93 – -0.46; $p < 0.00001$) и по-кратка хоспитализация (OR -0.93; 95%CI -1.32 – -0.54; $p < 0.00001$). По отношение на честота на периперативни усложнения АРЦ/РАРЦ и ОРЦ демонстрират еквивалентни резултати (OR 0.75; 95%CI 0.54-1.03; $p < 0.07$). Метаанализ, включващ 5 рандомизирани клинични проучвания с общо 541 пациенти, сравнява РАРЦ и ОРЦ.⁸ Като главни параметри са проучени риск от рецидив (HR 1.05; 95%CI 0.77-1.43) (в 2 проучвания, ниска доказателственост) и честота на тежки периперативни усложнения (Clavien 3-5) (OR -1.06; 95%CI 0.76-1.48) (в 5 проучвания, ниска доказателственост); отчитат се еквивалентни резултати за РАРЦ и ОРЦ. Вторични променливи в този анализ са честота на леки по степен периперативни усложнения (Clavien 1-2) (несигурни резултати, изключително висока хетерогенност и RoB), честота на хемотрансфузии, която е по-ниска при РАРЦ (OR 0.58; 95%CI 0.43-0.80) (в 2 проучвания, умерено ниво на доказателственост), продължителност на хоспитализация, която е по-ниска при РАРЦ (OR -0.67; 95%CI -1.22 – -0.12) (в 5 проучвания, ниско ниво на доказателственост) и позитивни резекционни линии с еквивалентни резултати при РАРЦ и ОРЦ (OR 1.16; 95%CI 0.56-2.40) (в 5 проучвания, ниско ниво на доказателственост).

РІСО 4. Систематичен анализ с метаанализ, включващ 12 проучвания, интерпретира онкологичната ефективност на орган-съхраняващ протокол на ТМТ, сравнена с РЦ, по отношение на ОП и КСП при пациенти с локализиран МИКПМ.⁹ Всички анализирани проучвания са ретроспективни обсервационни, със значително ниво на хетерогенност, като повечето имат умерен, висок и критичен RoV. В метаанализа са включени само тези, които не са оценени с критично висок RoV – 3 проучвания, изследващи КСП, и 8 проучвания, изследващи ОП. Обобщените резултати показват по-висока ОП (HR 1.39; 95%CI 1.03-1.88) и КСП (HR 1.39; 95%CI 1.20-1.59) при РЦ, като преимущество е с гранична статистическа значимост и се дължи на няколко от проучванията с предимно стадий рТ3-рТ4. Авторите оценяват заключенията с висок RoV и ниска стойност на доказателственост. С най-висока степен на доказателственост е систематичен и метаанализ, включващ 57 публикации с общо 30293 пациенти.¹⁰ Всички проучвания са ретроспективни и нерандомизирани, с умерен RoV, като само 2 са с нисък риск. Средната 10-годишна ОП е 30.9% при ТМТ и 35.1% при РЦ ($p = 0.32$), а средната 10-годишна КСП е съответно 50.9% и 57.8% ($p = 0.26$). Пълнен терапевтичен отговор е постигнат в 1545 (75.3%) от 2053 пациенти, лекувани с ТМТ. Спасителна РЦ е извършена при 360 (17.5%) от 2053 пациенти след ТМТ. В този анализ ТМТ демонстрира дългосрочни онкологични резултати, сравними с РЦ, като дори след прогресия и нужда от провеждане на спасителна РЦ в

значителен брой от случаите се наблюдава снижаване на стадия и значително по-добра прогноза: средна 5-годишна ОП – 75.7% при 1208 пациенти със снижение на стадия при спасителна РЦ, средна 5-годишна КСП – 88.3% и 5-годишна липса на рецидив при 75.8%.

РІСО 5. Систематичен анализ, включващ 39 ретроспективни обсервационни проучвания с общо 549542 пациенти, оценява влиянието на обема от РЦ, извършвани от съответна институция/хирург, върху периоперативна болестност и смъртност и онкологична полза от манипулацията.¹¹ По отношение на основните изследвани параметри – вътреболнична смъртност (10 проучвания с OR 0.17-0.97), 30-дневна смъртност (6 проучвания с OR 0.83-0.67) и 90-дневна смъртност (7 проучвания с OR 0.77) – провеждане на РЦ в високо обемна институция (> 20 РЦ годишно) дава достоверно по-добри резултати. Подобни са изводите и по отношение на вторични променливи в този анализ: честота на периоперативни усложнения, дългосрочна онкологична ефективност [риск от рецидив (HR 0.69) и КСП (HR 1.30)], честота на позитивни резекционни линии (OR 0.88, $p < 0.01$), честота на приложение на разширена/суперразширена лимфна дисекция, общ болничен престой и честота на протрахиран престой в реанимация (63% срещу 13%, $p < 0.01$), честота на приложение на ортотопичен пикочен мехур (HR 1.86), честота на хемотрансфузии; при всички тях институции с висок обем от РЦ дават значимо по-добри резултати. Когато в същата база данни е проучен ефектът на обема

от РЦ, провеждани от отделен хирург, в мултивариационен анализ не се наблюдава такъв позитивен ефект. Друг систематичен анализ оценява ефекта на обема от РЦ в дадена институция, като дефинира параметри за ниско обемна (под 10 РЦ на година), междинно обемна (10-20 РЦ на година) и високо обемна (над 20 РЦ на година) институция.¹² Този анализ включва 35055 оперирани пациенти в 1118 болници (National Cancer Data Base). При сравнение на 30-дневна и 90-дневна смъртност между високо обемни и ниско обемни болници се наблюдава OR (95%CI) съотв. 1.5 (1.3-1.9) и 1.2 (1.0-1.4).

РІСО 6. Метаанализ, включващ 19 проучвания (15 рандомизирани) с общо 3285 пациенти, оценява онкологичната ефективност на платина-базирана НХТ преди РЦ, сравнена със самостоятелна РЦ.¹³ Неoadювантната химиотерапия води до сигнификантно подобрене на ОП (HR 0.87; 95%CI 0.79-0.96; $p = 0.004$; $p = 0.83$, хетерогенност $I^2 0\%$). При субгрупов анализ неoadювантна монотерапия с *cisplatin* не показва ефективност по отношение на ОП (HR 1.10; 95%CI 0.84-1.44; $p = 0.48$; $p = 0.70$, $I^2 0\%$), докато платина-базирани протоколи на комбинирана НХТ (GC, MVAC, CMV и др.) водят до достоверно повишаване на ОП (HR 0.84; 95%CI 0.76-0.93; $p < 0.001$; $p = 0.95$, $I^2 0\%$). При още по-задълбочено групиране, проучващо само съвременни режими на НАХ (GC, MVAC-подобни), положителният ефект върху ОП е още по-висок (HR 0.82; 95%CI 0.74-0.91; $p < 0.001$; $p = 0.99$, $I^2 0\%$) и абсолютно увеличение на 5-годишната ОП с 8% (45–53%).

РІСО 7. Ефектът от забавяне на дефинитивно лечение върху онкологичната ефективност на РЦ е обект на систематичен и метаанализ, включващ 10 проучвания с 17532 пациенти.¹⁴ Всичките проучвания са оценени с добро качество на доказателствата и нисък или умерен RoV. Поради значителна хетерогенност на популацията в анализа се използва субгрупиране – време от диагноза на КПМ до РЦ (HR 1.34; 95%CI 1.18-1.53), време от последна ТуТУР до РЦ [HR 1.18; 95%CI 0.99-1.41 и HR 1.26; 95%CI 1.06-1.51 след премахване от анализа на едно от проучванията, водещо до значителна хетерогенност ($I^2 72.9\%$)] и време от НАХ до РЦ (HR 1.04; 95%CI 0.93-1.16). Увеличаването на забавяне от диагноза или от последна ТуТУР до РЦ води до отчетливо влошаване на ОП.

РІСО 8. Уринната деривация след РЦ е основен прогностичен параметър за КнЖ и водещ рисков фактор за периперативни усложнения при РЦ. Систематичен анализ, включващ 15867 пациенти, оценява корелацията на честота на усложнения след РЦ и КнЖ във връзка с използвана форма на УД.¹⁵ Въпреки големия брой пациенти, качествата на доказателства в този систематичен анализ са слаби, тъй като те представляват главно ретроспективни обсервационни проучвания, собствен опит и мнения на водещи центрове (ниво на доказателственост 3 и 4). Макар и с висок RoV и трудна преценка за тяхното всеобщо приложение и достоверност, авторите постулират следните изводи: (1) типът на УД не е самостоятелен прогности-


чен признак за влошаване на бъбречната функция след РЦ; (2) нивото на вторични неоплазми е идентично при ортотопичен пикочен мехур, други континентни форми на УД и илеален кондуит, значително по-високо е при рядко използваните днес уретеросигмоидостомия (2.58%) и илеоцистопластика (1.58%) ($p < 0.0001$); липсва качествена база данни за влияние на вида УД върху честота и тежест на усложнения след РЦ. Систематичен анализ, включващ 11 проучвания с общо 1389 пациенти, проучва влияние-

то на типа УД и КнЖ.¹⁶ Нивото на доказателственост не е високо – само 2 проучвания са проспективни, няма рандомизирани изпитвания, налице е значителна хетерогенност в информацията, което предполага висок RoB. Авторите наблюдават разнородни резултати в различните проучвания и достигат до извода, че не е възможно да се изведе зависимост между тип на УД и КнЖ след РЦ, като изборът на видът на УД трябва да е строго индивидуализиран след задълбочена дискусия с пациента и близките му.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. При високо рисков мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат ранна радикална цистектомия с цел подобряване на преживяемост [високо качество на доказателства].
- RICO 3. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат приложение на минимално инвазивна радикална цистектомия като еквивалент на отворена радикална цистектомия [високо качество на доказателства].
- RICO 4. При добре селектирани, информирани и колаборативни пациенти с мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат тримодална терапия като алтернатива на самостоятелна радикална цистектомия [високо качество на доказателства].
- RICO 5. Клиницистите трябва да препоръчват извършване на радикална цистектомия в специализирани високо обемни институции (с над 20 манипулации годишно) с цел подобрена онкологична ефективност и ниска периоперативна и ранната постоперативна смъртност [високо качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 6. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат провеждане на неoadювантна платина-базирана полихимиотерапия с цел подобряване на преживяемостта [високо качество на доказателства]. ■ RICO 7. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат ранна (до 3 месеца след диагноза или последна трансуретрална резекция) радикална цистектомия с цел подобряване на преживяемост [умерено качество на доказателства].
<p>СЛАБА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 2. За обсъждане на радикална цистектомия при мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да използват следните негативни критерии: коморбидност, пърформанс статус, възраст, предходно лечение за карцином на пикочен мехур или други тазови болести, бъбречна функция, обем на институцията [много ниско качество на доказателства]. ■ RICO 8. При радикална цистектомия клиницистите биха могли да обсъждат индивидуализиран подбор на различни видове уринна деривация след обсъждане в тясна колаборация с пациента [ниско качество на доказателства].
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Радикална цистектомия е „златен стандарт“ за хирургично лечение на мускулно инвазивен и високо рискови случаи на мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур.</i> ■ <i>Радикалната цистектомия, като метод за дефинитивно лечение, дава най-висока онкологична ефективност, но на цена на значителна периоперативна и ранна постоперативна заболяемост и смъртност, висока честота на усложнения и значително нарушаване на качеството на живот.</i> ■ <i>Орган-съхраняващи протоколи на лечение, главно във формат на тримодална терапия, са утвърдени алтернативи на радикална цистектомия, демонстриращи сравними дългосрочни онкологични резултати, избягващи негативите на радикална цистектомия.</i>



- *Провеждане на тримодална терапия изисква изключително тясно мултидисциплинарно сътрудничество, строг протокол на проследяване и значително ниво на кооперативност на пациента.*
- *При тримодална терапия в голям брой от случаите на прогресия и нужда от спасителна радикална цистектомия се наблюдава снижение на стадия ($\leq pT1$), свързано със значително по-добра прогноза в сравнение с начална радикална цистектомия.*
- *Минимално инвазивна радикална цистектомия е утвърдена алтернатива на отворена радикална цистектомия, демонстрирайки еквивалентна онкологична ефективност.*
- *Комбинирана неоадювантна платина-базирана химиотерапия следва да предхожда всяка радикална цистектомия.*
- *Уринната деривация е най-ключов параметър, свързан с качество на живот след радикална цистектомия, и един от основните източници на пери- и следоперативни усложнения.*
- *Забавено извършване на радикална цистектомия се дължи на различни фактори, свързани главно с планиране, придружаващи болести, социален статус, нежелание на пациента и други. Забавяне над 3 месеца следва да се избягва, тъй като е свързано с влошаване на онкологичната ефективност на радикалната цистектомия.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Tully KH, Roghmann F, Noldus J, et al. Quantifying the overall survival benefit with early radical cystectomy for patients with histologically confirmed T1 non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203 (Suppl. 4): e1124-e1125
2. Huguet J, Crego M, Sabate S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: Pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005; 48 (1): 53-59
3. Shen PL, Lin ME, Hong YK, et al. Bladder preservation approach versus radical cystectomy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis of cohort studies. *World J Surg Oncol* 2018; 16 (1): 197
4. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011; 60 (3): 493-500

5. Gore JL, Litwin MS, Lai J, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (11): 802-811
6. Tang K, Li H, Xia D, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014; 9 (5): e95667
7. Shi H, Li J, Li K, et al. Minimally invasive versus open radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med Res* 2019; 47 (10): 4604-4618
8. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database System Rev* 2019; 4 (4): CD011903
9. Wettstein MS, Rooprai JK, Pazhepurackel C, et al. Systematic review and meta-analysis on trimodal therapy versus radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: Does the current quality of evidence justify definitive conclusions? *PloS One* 2019; 14 (4): e0216255
10. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018; 36 (2): 43-53
11. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, et al. The importance of hospital and surgeon volume as major determinants of morbidity and mortality after radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (2): 131-144
12. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: An analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014; 114(1): 46-55
13. Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016; 21 (6): 708-715
14. Russell B, Liedberg F, Khan MS, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (2): 239-249
15. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol* 2013; 63 (1): 67-80
16. Pazeto CL, Baccaglini W, Tourinho-Barbosa RR, et al. HRQOL related to urinary diversion in radical cystectomy: A systematic review of recent literature. *Intern Braz J Urol* 2019; 45 (6): 1094-1104

4.4. УРЕТЕРЕКТОМИЯ И РАДИКАЛНА НЕФРОУРЕТЕРЕКТОМИЯ*Чавдар Славов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКГПП) орган-съхраняваща хирургия (сегментна уретеректомия, СУ) демонстрира ли еквивалентна онкологична ефективност спрямо радикална нефроуретеректомия (РНУЕ) по отношение на честота на локален рецидив и преживяемост?

PICO 2. При извършването на РНУЕ по повод УКГПП ексцизията на маншон от областта на съответния везико-уретерален сегмент демонстрира ли онкологична полза по отношение на честота на локален рецидив и преживяемост, сравнено с максимално дистална ексцизия на уретер?

PICO 3. При локализиран ниско рисков случаи на УКГПП извършване на РНУЕ демонстрира онкологична ефективност, еквивалентна с локално-авансирани и високо рискови случаи, по отношение на честота на локален рецидив, обща (ОП) и карцином специфична (КСП) преживяемост?

PICO 4. При УКГПП отворена, лапароскопска или робот-асистирана НУЕ демонстрират ли сравними функционални и онкологични резултати?

PICO 5. След хирургия за УКГПП риск-адаптиран подход, базиран на сигнификантни предиктори за интравезикален рецидив (ИВР), сравнен със стандартизирани протоколи за проследяване, води ли до по-добра онкологична ефективност по отношение риск от локален рецидив, ОП и КСП?

PICO 6. При пациенти с УКГПП след РНУЕ прилагане на единична незабавна интравезикална химиотерапия (ЕНИВХТ), сравнена със самостоятелна РНУЕ, редуцира ли риска от рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Систематичен анализ на 7 самостоятелни проучвания относно онкологични резултати на РНУЕ (n = 1376), сравнени с орган-съхраняваща хирургия (n = 547), предоставя информация за преживяемост след СУ,

РНУЕ и уретеро-реноскопска резекция (УРР) при пациенти с ниско рисков локализиран уротелен карцином (УК).¹ Като ниско рискови се определят пациенти с унифокална лезия с размери под 2 см, нисък туморен грейд (G)

от цитология и/или хистология, без данни за дисеминация на образна диагностика. Не се установяват достоверни разлики в онкологичните резултати за трите групи. Метаанализ върху 11 проучвания и 3963 пациенти, сравняващ онкологичната ефективност и запазването на бъбречната функция при РНУЕ и СУ, установява еквивалентна ОП (HR 0.98, $p = 0.93$) и КСП (HR 0.90, $p = 0.47$), както и честота на интравезикален рецидив (HR 1.35, $p = 0.39$) в двете групи, с достоверно по-добро запазване на бъбречната функция при СУ (средна разлика в eGFR 9.32 ml/1.73 m², $p = 0.007$).² И в двата цитирани анализа качеството на доказателства за онкологична ефективност на СУ е оценен като високо.

РІСО 2. Терапевтичният подход към дистален уретер при РНУЕ е интерпретиран в метаанализ, включващ 4 проучвания с 4302 пациенти.³ Получените резултати демонстрират, че липсата на ексцизия на маншон от пикочен мехур е значим позитивен предиктор за локален рецидив в зоната на везико-уретералния сегмент. Същият метаанализ показва еквивалентни резултати от различните техники за ексцизия на маншон от пикочен мехур. Качеството на доказателства за онкологична ефективност е оценено като високо.

РІСО 3. Методът РНУЕ е подход на избор при високо рисков УКГПП, независимо от локализация. Ретроспективен анализ, включващ 6826 пациенти, оценява прогностичните фактори за онкологична ефективност на

РНУЕ.⁴ В мултивариабилен анализ високият туморен G, туморен стадий и наличие на лимфни метастази са независими неблагоприятни прогностични фактори за онкологична ефективност. Систематичен анализ, включващ 1363 пациенти от 12 проучвания, изследва зависимостта на КСП и липса на рецидив от неблагоприятни прогностични фактори при РНУЕ.⁵ Мултивариабилен анализ установява, че покачване на T-стадий (HR 2.0, $p < 0.001$), наличие на лимфни метастази (HR 1.8, $p < 0.001$), наличие на лимфно-съдова инвазия (HR 1.2, $p < 0.041$) и вилозна структура на първичния тумор (HR 1.5, $p < 0.002$) водят до намаляване на КСП след РНУЕ. Качеството на доказателства за онкологична ефективност в двата анализа е оценен съответно умерено и високо.

РІСО 4. Систематичен анализ на 42 рандомизирани проспективни и ретроспективни проучвания, сравняващ отворена нефроуретеректомия (ОНУЕ) и лапароскопска нефроуретеректомия (ЛНУЕ), намират следните параметри на съпоставяемост: (1) ЛНУЕ демонстрира значими периперативни предимства – понижени кръвозагуба и болничен престой⁶; (2) в 3 от проучванията, включително в единственото рандомизирано изпитване, се демонстрира чувствително по-лоши онкологични резултати на ЛНУЕ в сравнение с ОНУЕ; тази разлика е най-осезаема в случаи на лапароскопска парциална резекция на пикочен мехур при пациенти с локално авансирал процес (pT3/pT4 и/или високостепенен (G3) карцином⁷; дисеминация в

областта на портовете достига до 2.8%; (3) при прилагане на комбиниран метод (отворена парциална резекция и ЛНУЕ) онкологичните резултати са сходни с ОНУЕ. Робот-асистираната РНУЕ вероятно дава онкологична ефективност, еквивалентна на ОНУЕ, но все още липсват систематични и метаанализи, както и дългосрочни резултати. Качеството на доказателства за онкологична ефективност на отворена спрямо минимално инвазивни РНУЕ в двата анализа е оценено съотв. като умерено и ниско.

РІСО 5. Метаанализ, включващ 18 проучвания с 8275 пациенти, проучва прогностичните параметри за интравезикален рецидив след РНУЕ.⁸ Тези прогностични фактори се отнасят до пациен от мъжки пол (HR 1.37; 95%CI 1.20-1.55, $p < 0.001$), предходен уротелен карцином на пикочен мехур (HR 1.96; 95%CI 1.73-2.22, $p < 0.001$), нарушена бъбречна функция (HR 1.87; 95%CI 1.26-2.78, $p = 0.002$), инвазивен първичен тумор (HR 1.38; 95%CI 1.20-1.60, $p < 0.001$), позитивна преоперативна уринна цитология (HR 1.56; 95%CI 1.25-1.96, $p < 0.001$), уретерална локализация на УКГПП (HR 1.27; 95%CI


1.14-1.42, $p < 0.001$), мултифокалност на тумора (HR 1.61; 95%CI 1.27-2.03, $p < 0.001$), наличие на некроза в тумора (HR 2.17; 95%CI 1.11-4.26, $p = 0.02$), лапароскопска РНУЕ (HR 1.62; 95%CI 1.18-2.22, $p = 0.003$), липса на ексцизия на маншон от пикочен мехур (HR 1.22; 95%CI 1.03-1.45, $p = 0.02$) и позитивни резекционни линии (HR 1.90; 95%CI 1.22-2.96, $p = 0.004$). Оценката на тези прогностични фактори позволява риск-адаптиран подход към режимите на интравезикална химиотерапия и ендоскопско проследяване. Качеството на доказателства за прогностични фактори за интравезикален рецидив е оценено като високо.

РІСО 6. Метаанализ, включващ 5 проучвания с 614 пациенти, оценява онкологичната ефективност на ЕНИВХТ по отношение на редукция на риск от интравезикален рецидив.⁹ Анализът показва, че методът снижава риска с 41% (OR 0.48, $p = 0.0001$) без сериозни странични ефекти. Качеството на доказателствата в този анализ е оценено като умерено.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 1.** При всички пациенти с ниско рисков уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да обсъждат бъбрек-съхраняваща операция, независимо от състояние на контралатерален бъбрек, особено при строго селектирани пациенти със силно редуцирана бъбречна функция или единствен бъбрек [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 2. При радикална нефроуретеректомия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва винаги да извършват премахване на маншон от пикочния мехур заедно с дистален уретер с цел снижаване на интравезикален рецидив и подобряване на обща и карцином-специфична преживяемост [умерено качество на доказателства]. ■ RICO 3. След радикална нефроуретеректомия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да оценяват следните неблагоприятни прогностични критерии за онкологична ефективност: висок стадий и туморен грейд (G3), наличие на лимфни метастази и вилозна структура на първичен тумор [високо качество на доказателства]. ■ RICO 5. След радикална нефроуретеректомия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да прилагат риск-адаптиран подход за нужда от интравезикална химиотерапия и постоперативно наблюдение [високо качество на доказателства]. ■ RICO 6. След радикална нефроуретеректомия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да обсъждат единична незабавна интравезикална химиотерапия с цел снижение на риск от интравезикален рецидив [високо качество на доказателства].
СЛАБА	<p>RICO 4. При авансирани случаи на уротелен карцином на горни пикочни пътища (T3/T4) клиницистите би трябвало да предпочитат отворената пред лапароскопска радикална нефроуретеректомия [ниско качество на доказателства].</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Отворена, лапароскопска и роботизирана радикална нефроуретеректомия имат сходни онкологични резултати при уротелен карцином на горни пикочни пътища в стадий T1-T2; при стадий T3 и T4 се препоръчва отворена оперативна техника.</i> ■ <i>При нефроуретеректомия извършване на лимфаденектомия в анатомични граници, приети според локализация на първичния тумор, подобрява преживяемостта.</i>



- **Постоперативно проследяване при пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища след орган-съхраняваща операция е изключително строго и най-често включва уретероскопия.**
- **Адювантната терапия и постоперативното проследяване следва да бъдат индивидуализирани според налични рискови фактори за рецидив и прогресия на уротелен карцином на горни пикочни пътища.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016; 70 (6): 1052-1068
2. Fang D, Seisen T, Yang K, et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (11): 1625-1635
3. Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015; 67 (6): 1122-1133
4. Rosiello G, Palumbo C, Knipper S, et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *J Surg Oncol* 2020; 121 (7): 1154-1161
5. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115 (6): 1224-1233
6. Rai BP, Shelley M, Coles B, et al. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): A systematic review. *BJU international* 2012; 110 (10): 1426-1435
7. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2019; 5 (2): 205-223
8. Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015; 67 (6): 1122-1133
9. Fang D, Li XS, Xiong GY, et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Internat* 2013; 91 (3): 291-296

4.5. УРЕТРЕКТОМИЯ

Красимир Янев, Марин Георгиев

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

PICO 1. След радикална цистектомия (РЦ) за уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ) какви рискови фактори и клинични симптоми за рецидив в уретра могат да се идентифицират?

PICO 2. При уретрален рецидив от УКПМ кои са най-подходящи методи за диагностиката му?

PICO 3. При уротелен карцином на уретра уретректомия в един акт с цистектомия демонстрира ли превъзходство спрямо отложена уретректомия по отношение на преживяемост?

ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Метаанализ на 25 статии с 9498 пациенти разглежда различните рискови фактори за възникване на рецидив на УКПМ в уретра след РЦ, клиничната изява на състоянието и различните методи на лечение.^{1,2} Рецидив на основната болест в уретра се наблюдава в 362 от случаите (3.81%). Статистически значима разлика за риск от уретрален рецидив се наблюдава при сравнение на случаи с мускулно неинвазивен и мускулно инвазивен карциноми (RR 1.91; 95%CI 1.12-3.23), както и при сравнение на случаите с интра- и екстравезикална болест (RR 1.52; 95%CI 1.12-2.05). Статистически се различава риска от уретрален рецидив и при сравнение на случаи със и

без карцином *in situ* (CIS) компонента (RR 3.09; 95%CI 1.48, 6.47). По отношение на туморен грейд (G) не се открива статистическа разлика между различните групи: G1 срещу G2 (RR 0.44; 95%CI 0.06-3.37), G1 срещу G3 (RR 0.33; 95%CI 0.05-2.30) и G2 срещу G3 (RR 0.89; 95%CI 0.34-2.34). При сравнение на риск от уретрален рецидив не се открива достоверна разлика по отношение на хистологичен вид на тумора: преходноклетъчен срещу плоскоклетъчен карциноми (RR 2.55; 95%CI 0.64-10.12), преходноклетъчен срещу аденокарцином (RR 1.38; 95%CI 0.17-11.29) и преходноклетъчен срещу непреходноклетъчен карциноми (RR 4.80; 95%CI 0.86-26.63). При анализ на

тип деривации и риск от уретрален рецидив изглежда, че ортотопичната деривация има протективен ефект, сравнена с кутанеостомия (RR 0.32; 95%CI 0.19-0.55). Засягането на шийка на пикочен мехур от първичен тумор представлява рисков фактор за уретрален рецидив (RR 3.14; 95%CI 1.59-6.19). Не се установява достоверна разлика при сравнение на случаи с позитивни и негативни лимфни възли (RR 0.57; 95%CI 0.32-1.02). Мъжете се характеризират с повишен риск от уретрален рецидив спрямо жени (RR 2.49; 95%CI 1.43-4.32). Допълнително мултифокалността е независим рисков фактор за уретрален рецидив – солитарен срещу мултифокален тумор (RR 2.93; 95%CI 1.93-4.44). Простатно ангажиране също представлява статистически значим рисков фактор за уретрален рецидив (RR 5.35; 95%CI 4.14-6.92). Положителна уретрала резекционна линия при цистектомия се доказва като достоверен рисков фактор (RR 7.79; 95%CI 2.27-26.68). В 40.8% от случаите пациентите с уретрален рецидив се представят клинично със симптоми на уретрална секреция (69.5%), болка (14.63%), палпируема формация на пенис (2.44%), обструктивна симптоматика (3.66%) и инконтиненция (1.22%).

РІСО 2. В метаанализ на *Li X, et al., 2017*, уретрален рецидив се диагностицира най-често чрез цитология на уретрален секрет (50.7%), лаваж на уретра (39.44%), уретроскопия (8.45%) и физикален преглед (1.40%).²

РІСО 3. Метаанализ върху 2401 пациенти от SEER-Medicare, при които е проведена радикална цистопростатектомия, интерпретира преживяемост

в зависимост от етапа, на който е проведена уретректомията.³ От всички болни 195 (8.1%) са с уретректомия. Пациентите са разделени в три групи: едновременно провеждане на цистопростатектомия и уретректомия (вкл. планова уретректомия до 6 седмици след цистектомия) вследствие на висок риск от уретрално засягане (103 случая), отложена уретректомия (повече от 6 седмици след цистектомия) вследствие на данни за уретрален рецидив (92 случая) и без уретректомия (останалите случаи). При унивариационен анализ трите групи не се различават по възраст, G или раса. Единствена достоверна разлика е по отношение на стадий, като групата на отложена уретректомия има по-висок процент на стадий I, а непосредствена уретректомия има по-висок процент на стадий IV ($p < 0.0001$). Независими предиктори за карцином-специфична преживяемост включват възраст, раса, коморбидности и туморен стадий. Преживяемостта на мъже, претърпели уретректомия едновременно с цистопростатектомия, не се различава значимо от тези, които изобщо не са били подложени на уретректомия (HR 0.775; 95%CI 0.592-1.014 срещу HR 1).⁴ Карцином-специфичната преживяемост при мъже, получили ранна или съпътстваща уретректомия (до 6 седмици след цистектомия), не се различава достоверно спрямо тези, които са претърпели отложена уретректомия (повече 6 седмици след първоначална цистопростатектомия) (HR 0.775; 95%CI 0.592-1.014 срещу HR 0.816; 95%CI 0.633-1.05).⁵

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. За възникване на уретрален рецидив на уротелен карцином на пикочен мехур след радикална цистектомия клиницистите трябва да обсъждат следните рискови фактори: ангажиране на мехурна шийка, мултифокалност, простатно ангажиране, *in situ* карциномен компонент, мъжки пол, позитивна уретрална резекционна линия [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. За диагностика на уретрален рецидив на уротелен карцином при високорискови пациенти клиницистите трябва да използват цитологични изследвания на уретрален секрет или лаваж от уретра [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

RICO 3. При пациенти с висок риск от засягане на уретра клиницистите биха могли да предпочетат уретректомия по време на цистектомия или в рамките на 6 седмици [ниско качество на доказателства].



- *Извършването на едноетапна с цистектомия или ранна (до 6 седмици) уретректомия се препоръчва при наличие на позитивни уретрални резекционни линии.*
- *При наличие на рискови фактори за уретрален рецидив (ангажиране на мехурна шийка, мултифокалност, простатно ангажиране, *in situ* карциномен компонент, позитивна резекционна линия) се препоръчва редовно цитологично изследване на уретрален лаваж.*
- *При наличие на данни за уретрален рецидив се препоръчва провеждане на уретректомия.*
- *Възникването на уретрален рецидив налага рестадиране и изключване на други метастази.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Witjes JA, Bruins M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2018. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf>
2. Li X, Wang W, Zhu G, He W, Gou X. Risk factors, follow-up, and treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a meta-analysis of 9498 patients. *Oncotarget* 2017; 9 (2): 2782-2796
3. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004; 172 (4 Pt 1): 1342-1347
4. Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J. Urologic Diseases in America Project. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: Practice patterns and impact on survival. *J Urol* 2008; 180 (5): 1933-1937
5. Spiess PE, Kasouf W, Brown G, et al. Immediate versus staged urethrectomy in patients at high risk of urethral recurrence: is there a benefit to either approach? *Urology* 2006; 67 (3): 466-471

4.6. РЕГИОНАЛНА ЛИМФАДЕНЕКТОМИЯ

Чавдар Славов

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

PICO 1. При радикална цистектомия (РЦ) за уротелен карцином на пикочен мехур извършване на тазова лимфна дисекция (ТЛД) подобрява ли онкологичните резултати по отношение на обща (ОП) и карцином-специфична преживяемост (КСП) и липса на рецидив?

PICO 2. При РЦ за мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ) (сТ2, сТ3 и сТ4) и/или високо рисков мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНИКПМ) разширена ТЛД, сравнена със стандартна (регионална) ТЛД, демонстрира ли по-добра онкологична ефективност върху преживяемост, усложнения и качество на живот (КнЖ)?

PICO 3. При нефроуретеректомия (НУЕ) за уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКГПП) рутинна лимфаденектомия (ЛА) демонстрира ли онкологична полза за стадиране, преживяемост и рецидив?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. За оценка на евентуална онкологична полза от ТЛД по време на РЦ при пациенти с МИКПМ в клиничен стадий cN0M0 е проведен систематичен анализ¹. От включените 1692 резюмета са идентифицирани 7 проучвания, оценяващи онкологичната ефективност на ТЛД при РЦ, сравнена със самостоятелна РЦ. Анализираните проучвания включват 13833 пациенти, имат ретроспективен характер и са квалифицирани със значима хетерогенност. Всички 7 проучвания еднозначно доказват, че извършване

на КЛД при РЦ носи онкологична полза по отношение на ОП, КСП и липса на рецидив.

PICO 2. Стандартна (регионална) ТЛД включва лимфните възли (ЛВ-и) по хода на вътрешна и външна илиачна артерия и obturatorни ЛВ-и. Разширената дисекция включва допълнително ЛВ-и около *a. iliaca comunis*, парасакрални, паракавални, интраортокавални и парааортални ЛВ-и до ниво на *a. mesenterica inferior*.² В рандомизирано проучване върху 401 пациенти

след РЦ са описани следните резултати при сравнение на разширена/супер-разширена и регионална ТЛД: (1) петгодишна преживяемост без рецидив (ПБР) – съотв. 65% и 59%; (2) петгодишна КСП – съотв. 65% и 59%; (3) ОП – съотв. 59% и 50%; (4) по-висок процент на усложнения след разширена ТЛД – честотата на постоперативно лимфоцеле се повишава от 3.4% на 8.6%; общата смъртност не показва значими отклонения. В заключение авторите не намират сигнификантно превъзходство на разширена пред регионална ТЛД.³ Същото проучване е в базата на проведен систематичен анализ с ниско качество на доказателства.⁴ Два големи метаанализа, включващи 12 рандомизирани проучвания за регионална срещу разширена ТЛД при РЦ, предоставят за момента най-високо ниво на качество на доказателства.^{5,6} Те установяват статистически значима онкологична полза от разширена/суперразширена ТЛД в сравнение с регионална ТЛД по отношение на прецизност на N-стадиране, ОП, КСП и липса на рецидив. Този позитивен резултат се наблюдава във всички подгрупи след РЦ (включително и при N0) и е особено подчертан при стадий рТ3-4. Според друго актуално проучване болят на отстранени АВ-и е по-решаващ от нивото им, като дисекцията на над 26 възли корелира с най-благоприятни онкологични резултати.⁷

РІСО 3. Онкологичната ефективност на рутинна ЛА по време на радикална НУЕ е спорен въпрос. Тъй като честотата на лимфна дисеминация

при стадий Та-Т1 е 2.2%, извършването ѝ не е индицирано. Сериозен проблем, свързан с това твърдение, е, че преоперативно стадиране на УКГПП е неточно, което води до тенденция ЛА да се предлага при всяка РНУЕ, дори при клиничен стадий Та-Т1. Метаанализ върху 9 ретроспективни проучвания демонстрира, че честотата на рN+ при Т2 уротелни тумори варира между 14.3% и 40%. Щателна ЛА допринася както за редуциране на честота на метастазирание, така и за извършване на прецизно стадиране.⁸ Системен литературен анализ, включващ 34 проучвания, предимно с ретроспективен характер, проучва индикации, анатомични граници и онкологична ефективност на ЛА при УКГПП.⁹ Въпреки че качеството на доказателствата е ниско и много ниско, ЛА подобрява точността на стадиране, подобрява гранично ОП и КСП при стадий рN0 в сравнение с рNx. Най-високо качество на доказателства и ниво на препоръчителност дава метаанализ, включващ 11 проспективни рандомизирани проучвания с общо 7516 пациенти.¹⁰ Резултатите показват, че ЛА при РНУЕ дава значимо предимство при прецизността на стадиране и оттам – за насочване към допълнителни модалности на лечение, но не дава достоверно подобрене на онкологичните параметри. Едно ретроспективно проучване върху 1512 пациенти след НУЕ демонстрира, че щателна ЛА е 2.4 пъти по-често извършвана по време на отворена, отколкото след лапароска интервенция.¹¹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. При всяка радикална цистектомия клиницистите трябва да обсъждат извършване на тазова лимфна дисекция с цел подобряване на обща и карцином-специфична преживяемост и редукция на честота на рецидиви [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. При радикална цистектомия за мускулно инвазивен или високостепенен мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да предпочитат разширена пред регионална тазова лимфна дисекция с цел подобряване на обща и карцином-специфична преживяемост и редукция на честота на рецидиви [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

RICO 3. При нефроуретеректомия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат извършване на лимфаденектомия с цел най-точно нодално стадиране и подобряване на обща и карцином-специфична преживяемост [ниско качество на доказателства].



- *Тазова лимфна дисекция е неотменна част от радикалната цистектомия и има изразен терапевтичен ефект.*
- *Разширена/суперразширена тазова лимфна дисекция при радикална цистектомия дава по-добри онкологични резултати от регионална тазова лимфна дисекция и малко по-висок процент усложнения, основно Clavien 2 и 3.*
- *Броят на дисецирани лимфни възли при радикална цистектомия има позитивна корелация с онкологичната ефективност на тазова лимфна дисекция.*
- *Лимфаденектомия при радикална нефроуретеректомия по повод уротелен карцином на горни пикочни пътища следва да бъде осъществявана в строго дефинирани анатомични граници според локализация на първичния тумор. Извършването ѝ не води до увеличаване на честотата на периоперативни усложнения или до значимо удължаване на оперативното време.*



- **Лимфаденектомия при радикална нефроуретеректомия следва да се извършва при всички случаи с висок риск (Т3-4, ниско диференциран уротелен карцином на горни пикочни пътища, голям обем на тумор), тъй като значително подобрява прецизността на стадиране и преценката за нужда от адювантна терапия.**
- **Лимфаденектомия при радикална нефроуретеректомия следва да се обсъжда при всички случаи с уротелен карцином на горни пикочни пътища, дори в стадий Та-Т1, тъй като преоперативното стадиране е неточно.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66 (6): 1065-1077
2. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017; 198 (3): 552-559
3. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: Survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019; 75 (4): 604-611
4. Hwang E, Sathianathen NJ, Imamura, et al. Extended versus standard lymph node dissection for urothelial carcinoma of the bladder in patients undergoing radical cystectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 5: CD013336
5. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2014; 32 (8): 1184-1190
6. Bi L, Huang H, Fan X, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014; 113 (5b): E39-E48
7. Se Young Choi, Dalsan You, Bumsik Hong, et al. Impact of lymph node dissection in radical cystectomy for bladder cancer: How many vs how far? *Surg Oncol* 2019; 30: 109-116
8. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2019; 5 (2): 224-241
9. Duquesne I, Ouzaid I, Loriot Y, et al. Lymphadenectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review. *J Clin Med* 2019; 8 (8): 1190
10. Guo R, Zhu Y, Xiong G, et al. Role of lymph node dissection in the management of upper tract urothelial carcinomas: A meta-analysis. *BMC Urology* 2018; 18 (1): 24
11. Moschini M, Foerster B, Abufaraj M, et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2017; 35 (10): 1541-1547

4.7. ЕНДОСКОПСКА ХИРУРГИЯ НА ГОРНИ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА

Еленко Попов

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

PICO 1. При уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКГПП) ендоскопска орган-съхраняваща хирургия (антеградна и ретроградна) (ЕОСХ) демонстрира ли еквивалентна онкологична ефективност спрямо радикална нефроуретеректомия (РНУЕ) по отношение на честота на рецидив, обща (ОП) и карцином-специфична (КСП) преживяемост?

PICO 2. При УКГПП прилагане на ендокавитарна лекарствена терапия след ЕОСХ, сравнена със самостоятелна ЕОСХ, редуцира ли риска от рецидив?

PICO 3. При УКГПП след ЕОСХ прилагане на спасителна радикална нефроуретеректомия (РНУЕ), сравнена с първична РНУЕ, демонстрира ли онкологична ефективност?

PICO 4. При УКГПП след ЕОСХ прилагане на риск-адаптиран подход, базиран на сигнификантни предиктори за локален рецидив и/или прогресия, сравнен със стандартизирани протоколи за проследяване, води ли до по-добра онкологична ефективност по отношение на риск от локален рецидив, ОП и КСП?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Систематичен анализ на 5 самостоятелни проучвания върху 529 пациенти с УКГПП относно онкологични резултати от РНУЕ ($n = 367$), сравнена с ОСХ ($n = 162$) чрез уретероскопски достъп, предоставя сравнителна информация за ОП и КСП.¹ Не се откриват статистически значими разлики между двете групи по отношение на 5- и 10-годишна КСП. При субгрупиране на база туморен грейд (G) се наблюдава повишен риск от карцином-специ-

фична смъртност (КСС) след уретероскопско лечение при пациенти с висок G.^{2,3} Същата зависимост се наблюдава по отношение на срок до поява на метастази, рецидив в пикочен мехур и локален рецидив, докато ОП е по-висока при РНУЕ дори при пациенти с нисък G. При 77% от пациентите с нисък G след ОСХ се наблюдава рецидив в хода на проследяване, който обаче лесно се елиминира ендоскопски; прогресия се наблюдава в 15% от тези случаи.

Честотата на нужда от спасителна РНУЕ варира от 16.7% при нисък до 28.6% при висок туморен G. В същия систематичен анализ 2 проучвания с общо 180 пациенти оценяват онкологичната ефективност на перкутанна ендоскопска ОСХ при УКГПП (n = 66) срещу РНУЕ (n = 114). В едно от проучванията не се наблюдава разлика между двете групи по отношение 5-годишна КСП; във второто проучване обаче се регистрира по-ниска КСП при перкутанен ендоскопски оперативен достъп, особено в групата с висок туморен G. Подобни данни се наблюдават по отношение на ОП, докато за време до поява на метастази, локален или мехурен рецидив двете групи дават еквивалентни резултати. Честотата на спасителна РНУЕ варира от 5% до 25%, съответно при нисък и висок туморен G. Поради хетерогенност на данните и висок риск от отклонение (RoV) резултати са изведени само от унивариационен анализ, без възможност за оценка на HR за КСП или някоя от другите величини за онкологична ефективност. При систематичен анализ, включващ 10 проучвания върху ЕОСХ с перкутанен достъп, при нисък риск УКГПП се наблюдава КСП, варираща от 75 до 100%, и запазване на бъбрека с честота между 65-94% от случаите.⁴ Друг систематичен анализ, оценяващ онкологичната ефективност на ЕОСХ, включва 56 източника, като всичките те са обсервационни или нерандомизирани сравнителни проучвания.² Авторите предупреждават за висок RoV поради наличие на значително по-благоприятна характеристика на тумора в групата с ЕОСХ и по-изразена коморбидност в нея. Във

всички тези проучвания е наблюдавана висока честота на рецидив на УКГПП след ендоскопско лечение, съответно 52% и 37% при уретероскопски и перкутанен достъп, като тази честота е силно зависима от туморния G. Рецидив в пикочен мехур се наблюдава в 34% и 24% от пациентите с ЕОСХ, съответно с уретероскопски и перкутанен достъп. При средно време на проследяване 37 месеца общата КСП е 91% при уретероскопски и 89% при перкутанен достъп и показва изразена тенденция за влошаване на 5-годишна КСП при покачване на G – 81-100% при нисък и 69-86% при висок G. Честотата на успешно запазване на бъбрек след ЕОСХ е 81% при уретероскопски и 78% при перкутанен достъп. Общата честота на усложнения при уретероскопски достъп е 14%, с формиране на уретерална стриктура в 11% от случаите; общата честота на усложненията при перкутанен достъп е 27%, с нужда от хемотрансфузия при 17%, риск от бъбречна недостатъчност и нужда от диализа в 2% и нужда от спешна РНУЕ или емболизация на ренална артерия поради хеморагия в 1%. Друг метаанализ включва 8 проучвания с 322 пациенти с ЕОСХ и 680 пациенти след РНУЕ.³ Показателите за ОП и КСП при ЕОСХ и РНУЕ не се отличават статистически значимо (съответно HR 1.47, $p = 0.31$ срещу HR 0.96, $p = 0.91$). Тези данни следва да се интерпретират внимателно поради значителната хетерогенност между отделните проучвания (I^2 78% и 63%, съответно за ОП и КСП). Честотата на локален рецидив варира значимо между отделните проучвания, но е достоверно по-висока при ЕОСХ (6-71%) в сравнение с РНУЕ

(1-18%). Обратно, честотата на рецидив в пикочен мехур е подобна в двете групи (14-42% при ЕОСХ и 11-36% при РНУЕ) и е независима от оперативния метод на лечение на първичния тумор. Голям систематичен анализ и консенсусно становище, сравняващи резултати от ЕОСХ и РНУЕ при неинвазивен (T1) УКГПП, установява еквивалентна 5-годишна КСП в двете групи.⁵ Обаче РНУЕ има значимо предимство при T2-3-тумори по отношение на 5-годишна КСП и липса на рецидив – съответно 91.7% срещу 62.5% и 88.9% срещу 55.6%.

РІСО 2. Метаанализ на 27 проучвания с 438 пациенти проучва онкологичната ефективност на ендокавитарна химио- или имунотерапия след нефрон-съхраняваща хирургия за УКГПП.⁶ Всички включени проучвания са нерандомизирани обсервационни. При среден период на проследяване от 30 месеца локален рецидив се наблюдава при 154 (35%) от пациентите. При субстратификация на Та-T1 се наблюдава локален рецидив в 40%, КСП – в 94% и ОП – в 71%. Анализът не установява разлика между различни режими на адювантна ендокавитарна терапия (*mitomycin C*, BCG). Пациентите с карцином *in situ* (CIS) на горни пикочни пътища са лекувани с BCG и наблюдаваните нива на отговор при цитологично изследване, рецидив и прогресия са съответно 84%, 34% и 16%. Не са регистрирани разлики между различните методи на инстилация. При сравнение на резултати от ендокавитарна химиотерапия след УКГПП се отчита субоптимален ефект с честота на рецидив и прогресия към долна граница при пациенти без терапия.

РІСО 3. В един метаанализ се оценява ОП, КСП и честота на поява на метастази при спасителна РНУЕ след ЕОСХ спрямо първоначална РНУЕ, като не се установява статистически значима разлика ($p > 0.05$).³ В голямо популационно проучване е анализиран биологичният ход на болестта при спасителна РНУЕ след ЕОСХ (83 пациенти, средно време до спасителна РНУЕ – 8.8 месеца).⁷ Стойностите за КСП не показват значителен ефект от спасителна РНУЕ и рискът от КСС остава по-висок спрямо групата с инициална РНУЕ (HR 2.1; $p = 0.02$).

РІСО 4. Систематичен анализ на 30 проучвания, оценяващ рискови фактори за локален рецидив след ЕОСХ, установява висока честота на рецидив (приблизително 60%), като средното време до поява е 10 месеца.⁸ Систематичен литературен анализ, оценяващ рискови фактори за локален рецидив след ЕОСХ, включва 26 проучвания, но поради малък брой пациенти не е възможно извършване на мултивариационен анализ.⁹ Високият туморен стадий е изявен рисков фактор за рецидив и до 75% от пациентите с висок G развиват рецидив в периода на проследяване. При среден период на проследяване от 51 месеца КСП при пациенти с G 1, 2 и 3 е съответно 100%, 94% и 62%. Допълнително T-стадий и мултифокалността на УКГПП са също рискови фактори за рецидив, но честотата им в този анализ е прекалено ниска, тъй като са изключващи критерии за нефрон-съхраняваща хирургия. Понастоящем липсват потвърдени данни за други потенциални рискови фактори за локален рецидив или прогресия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. При избрани случаи на уротелен карцином на горни пикочни пътища с благоприятни туморни характеристики (нисък стадий и нисък грейд) клиницистите трябва да обсъждат ендоскопска орган-съхраняваща хирургия с оглед онкологичен контрол и запазване на бъбречна функция [ниско качество на доказателства].
- RICO 4. При проследяване на пациенти с уротелен карцином на горни пикочни пътища след ендоскопска орган-съхраняваща хирургия клиницистите трябва да обсъждат следните рискови фактори за локален рецидив: висок туморен грейд, висок стадий на болестта и мултифокалност на тумора [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- RICO 2. След ендоскопска орган-съхраняваща хирургия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат еднократна ендокавитарна лекарствена терапия (*mitomycin C* или BCG) [много ниско качество на доказателства].
- RICO 3. При рецидив или прогресия след ендоскопска орган-съхраняваща хирургия за уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат спасителна радикална нефроуретеректомия [ниско качество на доказателства].



- *Елективна ендоскопска орган-съхраняваща хирургия за уротелен карцином на горни пикочни пътища следва да се прилагат главно при пациенти с нисък риск, с монофокални тумори с нисък грейд и T-стадий, като се имат предвид относително добрите резултати от спасителна радикална нефроуретеректомия при този клиничен сценарий. Ендоскопска орган-съхраняваща хирургия няма приложение при тумори с висок грейд, освен при абсолютни индикации (единствен бъбрек).*
- *За правилно селектиране на пациенти за ендоскопска орган-съхраняваща хирургия от изключително значение е прецизно проведена уретероскопска биопсия с правилна оценка на туморни грейд и стадий.*



- **За да се обсъжда ендоскопска орган-съхраняваща хирургия, критично важно е пациентът предварително да е запознат и да има съответна мотивация и кмплайънс за строго и редовно проследяване чрез уретероскопия, образна дианостика и уринна цитология.**
- **Очакват се доказателства за мястото на ендокавитарната лекарствена терапия след ендоскопска орган-съхраняваща хирургия, предимно чрез иновационни форми на приложение (медикамент-отделящи стентове, термочувствителни полимери и др.)**

ЛИТЕРАТУРА

1. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2016; 70 (6): 1052-1068
2. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): Systematic review. *BJU Int* 2012; 110 (5): 614-628
3. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (12): 1629-1634
4. Mandalapu RS, Remzi M, de Reijke TM et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: Treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2017; 5 (3): 355-365
5. Jung H, Giusti G, Fajkovic H, et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018: Aspects of treatment. *World J Urol* 2019; 37 (11): 2279-2287
6. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol* 2019; 37 (7): 430-436
7. Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, et al. Survival comparison between endoscopic and surgical management for patients with upper tract urothelial cancer: A matched propensity score analysis using surveillance, epidemiology and end results-medicare data. *Urology* 2016; 95: 115-120
8. Territo A, Foerster B, Shariat SF, et al. Diagnosis and kidney-sparing treatments for upper tract urothelial carcinoma: State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70 (3) :242-251
9. Kapoor A, Allard CB, Black P, et al. Canadian guidelines for postoperative surveillance of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2013; 7 (9-10): 306-311

5 Лекарствена терапия

5

ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

5.1. ЛОКАЛНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

Димитър Калев

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

PICO 1. При пациенти с мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНИКПМ) след пълна трансуретрална резекция (ТуТУР) прилагане на единична незабавна интравезикална химиотерапия (ЕНИВХТ), сравнена със самостоятелна ТуТУР, редуцира ли риска от рецидив?

PICO 2. При пациенти с МНИКПМ след ТуТУР прилагане на адювантна ИВХТ, сравнена със самостоятелна ТуТУР и/или ЕНИВХТ, редуцира ли риска от рецидив?

PICO 3. При пациенти с МНИКПМ след ТуТУР прилагане на адювантна интравезикална имунотерапия с бацил на *Calmette-Guérin* (BCG), сравнена със самостоятелна ТуТУР или с ИВХТ, подобрява ли риска от рецидив и/или прогресия?

PICO 4. При пациенти с МНИКПМ, кандидати за интравезикална BCG-терапия след ТуТУР, какви са оптималните продължителност (едно- или тригодишна) и дозиране (пълна или една трета доза) по отношение на риск от рецидив и токсичност?

PICO 5. При пациенти с междинен и висок риск МНИКПМ след ТуТУР прилагане на комбинирана адювантна интравезикална терапия, сравнена с BCG-монотерапия, подобрява ли риска от рецидив?

PICO 6. При уротелен карцином *in situ* (Tis) на пикочен мехур след ТуТУР адювантна интравезикална имунотерапия с BCG или химиотерапия е по-ефективна за редукция на риск от рецидив?

РІСО 7. При Tis на простатна уретра и горни пикочни пътища (ГПП) прилагане на имунотерапия с BCG подобрява ли онкологичните показатели (степен на терапевтичен отговор, преживяемост без прогресия и без нефроуретеректомия)?

РІСО 8. При BCG-рефрактерен висок риск МНИКПМ, неподходящ за радикална цистектомия (РЦ), системна терапия с чекпойнт-инхибитор демонстрира ли оптимална ефективност по отношение на пълен отговор и средна продължителност на отговор?

РІСО 9. При пациенти с наивен или рецидивиращ нискостепенен неинвазивен уротелен карцином (УК) на ГПП пиелокаликсно приложение на *mitomycin gel* демонстрира ли онкологична полза по отношение на пълен отговор (ПО) и продължителност на отговор (ПнО)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

РІСО 1. Систематичен и метаанализ на 11 рандомизирани проучвания с 2278 пациенти интерпретира приложение на единична незабавна инстилация на *epirubicin*, *mitomycin C*, *pirarubicin* или *thiotepa* при болни с единичен или множествен уротелен МНИКПМ (TaT1 или Tis), третиран с ТуТУР.¹ Сравнена със самостоятелна ТуТУР, интервенцията достоверно редуцира риска от рецидив с 35% (HR 0.65; 95%CI 0.58-0.74, $p < 0.001$) и петгодишната честота на рецидиви – от 58.8% до 44.8%. При пациенти с висок риск за рецидив (оценка по EORTC > 5 , честота на рецидив > 1 годишно) ЕНИВХТ не подобрява онкологичните показатели и корелира с висок риск от смърт (HR 1.26; 95%CI 1.05-1.51, $p = 0.015$). В друг по-ранен метаанализ, интерпретиращ 3103 пациенти от 18 рандомизирани проучвания, не се открива разлика в ефективността на

ЕНИВХТ при различни пропорции на рискови фактори.² Честотата на рецидиви при третирани случаи е 37% срещу 50% в групата със самостоятелна ТуТУР, което съответства на 13% абсолютно снижение на риска (ARR) (ARR 0.67; 95%CI 0.56-0.79). Трети метаанализ на данни преди 2013 г. (13 проучвания с 2548 пациенти) доказва достоверно удължаване на интервала без рецидив (ИБР) с 38% (HR 0.62; 95%CI 0.50-0.77, $p < 0.001$; I^2 69%), а честотата на ранен рецидив е с 12% по-ниска при интервенционната популация (ARR 0.12; 95%CI -0.18 – -0.06, $p < 0.001$; I^2 0%).³ В 12 от 13 публикации е регистриран висок риск от отклонение (RoB), поради което качеството на доказателства за ИБР и ранен рецидив е оценен съотв. като много ниско и ниско.

РІСО 2. Метаанализ на 3703 пациенти от 11 рандомизирани проучва-

ния интерпретира ефекта на адювантна ИВХТ върху шанса за рецидив.⁴ Включени са различни схеми на дозиране и лекарства: *epirubicin* (50 mg), *epirubicin* (80 mg), *adriamycin* (20 mg), *adriamycin* (20 до 80 mg), *adriamycin* (50 mg), *mitomycin C* (ММС) (40 mg), ММС (5 до 40 mg), *ethoglucid* (1.13 g), *thiotepa* (30 до 60 mg), *thiotepa* (30 mg) и VM-26 (50 mg). При едногодишно проследяване пациентите, получили адювантна ИВХТ след ТуТУР, показват достоверно снижение на честотата на рецидив (44%, абсолютна разлика 14%), отколкото тези със самостоятелна ТуТУР (OR 0.62; 95%CI 0.51-0.76), без значима хетерогенност (Q 10.1, d.f. 13). Аналогично след двегодишно (OR 0.46; 95%CI 0.33-0.63) и тригодишно проследяване (OR 0.35; 95%CI 0.23-0.54) пациентите с ИВХТ са с по-ниска вероятност за рецидив, но със значима хетерогенност (Q 31.7 на 2 години и Q 50.8 на 3 години; d.f. 13), дължаща се по-скоро на типа химиотерия, отколкото на разлики в продължителността на лечение (Q 27.8, $p = 0.006$ за рецидиви за 2 години; Q 45.3, $p = 0.001$ за 3 години). Хетерогенността се елиминира (Q 5.8), когато се анализират данни за двегодишно проследяване само за *adriamycin*. От друга страна обаче, рецидиви на втора години са достоверно по-чести след *adriamycin*, отколкото при други цитостатици. Друг систематичен анализ на рандомизирани проучвания предполага, че след ЕНИВХТ последващите интравезикални инстилации могат допълнително да

снизят честотата на рецидиви, особено при пациенти с множествени тумори, без да могат да се правят окончателни заключения.⁵ Според авторите е невъзможно да се изведат препоръки и за оптимална продължителност, но при отсъствие на ЕНИВХТ явно е необходимо минимум 12-месечно лечение за постигане на ефект, сравним с единично незабавно инстилиране. От друга страна, кратка интензивна схема на инстилации в рамките на първите 3-6 месеца след ЕНИВХТ е толкова ефективна, колкото и по-дългосрочни режими. Допълнителни инстилации след една година може да са полезни за редукция на късни рецидиви при пациенти с междинен риск, но резултатите са противоречиви и са препоръчителни само ако не е приложена ЕНИВХТ. В едно проучване се демонстрира достоверно по-висока честота на рецидив ($p = 0.04$) при забавено (до 4 седмици след ТуТУР) спрямо незабавно (до 24 часа след ТуТУР) лечение.⁵

РІСО 3. Ефективността на интравезикална имунотерапия с BCG след ТуТУР е интерпретирана в пет метаанализа.⁶⁻¹⁰ Резултатите потвърждават, че BCG достоверно превъзхожда самостоятелна ТуТУР или ИВХТ за предотвратяване на рецидиви. Допълнително три рандомизирани контролирани проучвания на междинен и висок риск МНИ-КПМ, сравняващи BCG с *epirubicin* + *interferon*¹¹, ММС¹² или самостоятелен *epirubicin*¹³, демонстрират сигнификантно превъзходство на BCG

за предотвратяване на рецидиви с дълготраен ефектът в отделен анализ за междинен риск. В един от цитираните метаанализа са оценени 2820 пациенти от 9 рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи BCG с ММС, и се установява 32% снижение на риска от рецидив в групата с BCG и 28% увеличение на риска в групата без поддържаща BCG.⁶ Други два метаанализа показват, че BCG-терапия достоверно забавя и потенциално снижава риска от туморна прогресия.^{10, 14} В метаанализ на EORTC-GUCG, оценяващ 4863 пациенти от 24 рандомизирани проучвания, са използвани пет различни BCG-щамове и след средно проследяване от 2.5 години се отчита достоверно снижение на шанса за прогресия с 27% при поддържащо лечение с BCG, а размерът на редукция е сходен при папиларни тумори TaT1 и карцином *in situ* (Tis).¹⁴ Дългосрочно наблюдение показва значимо по-малко далечни метастази и по-добра обща (ОП) и карцином-специфична преживяемост (КСП) при пациенти, лекувани с BCG, в сравнение с *epirubicine*¹³, но метаанализ не потвърждава достоверни разлики за тези показатели между ММС и BCG⁶. Противоречивите резултати се обясняват с различни пациентски характеристики, продължителност на проследяване, методология и статистически параметри. Поддържащата BCG-терапия превъзхожда ММС при пациенти със и без предхождаща ИВХТ, но е по-малко ефективна във възрастовата категория над 70 години.⁶

Липсват разлики в ефикасността между различни BCG-щамове.¹⁴

РІСО 4. В метаанализ на 9 клинични проучвания, интерпретиращ 277 пациенти с BCG и 1133 с ММС, авторите заключават, че за постигане на превъзходство на BCG над ММС по отношение на рецидив или прогресия е необходима поне една година поддържащо лечение (OR 0.66; 95%CI 0.47-0.94, $p = 0.02$).¹⁵ Друг метаанализ на EORTC не успява да определи кой график за BCG-терапия е най-ефективен, поради което оптималният брой на индукционни инстилации, честотата и продължителността на поддържащи приложения не са напълно детерминирани.¹⁴ В рандомизирано проспективно проучване на EORTC-GU с приложение на BCG в пълна доза (81 mg) тригодишно поддържане (3 инстилации седмично, 3-ти, 6-и, 12-и, 18-и, 24-ти, 30-и и 36-и месец) достоверно снижава честотата на рецидиви в сравнение с едногодишно при пациенти с висок (HR 1.61; 95%CI 1.13-2.30, $p = 0.009$), но не и с междинен риск.¹⁶ В друго рандомизирано проспективно проучване (CUETO) с 397 пациенти се сравняват режими с 6 инстилации седмично срещу тригодишно поддържане през 3 месеца; след 5-годишно проследяване липсва достоверна разлика в средния ИБР (HR 0.83; 95%CI 0.61-1.13, $p = 0.2$).¹⁷

Рандомизираното проучване CUETO сравнява пълна (81 mg) с една трета (27 mg) доза BCG и не открива обща разлика в ефикасност-

та; авторите заключават, че редуцираната доза може да бъде ефективна за пациенти с междинен риск.¹⁷ В друго рандомизирано проспективно проучване върху пациенти с висок риск (T1G3, Tis) се прави заключение, че пълна доза BCG е по-ефективна при мултифокални тумори, но редукцията ѝ сигнификантно снижава лекарствената токсичност.¹⁸ Редукция до една шеста доза (13.5 mg) е изследвана в друго рандомизирано проспективно проучване, в което ИБР е сигнификантно по-висок при доза от 27 mg ($p = 0.002$).¹⁹

РІСО 5. Ефективността на добавяне на ИВХТ към имунотерапия с BCG е интерпретирана в метаанализ на 7 проучвания, включващи 1373 пациенти с междинен и висок риск МНИКПМ²⁰; не се установява достоверна разлика за преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.78; 95%CI 0.43-1.44, $p = 0.435$). Едно рандомизирано контролирано проучване сравнява BCG-монотерапия с комбинация от *epirubicin* и *interferon α2a* (IFN) в продължение на две години и не открива достоверна разлика във вероятността за прогресия или ОП, идентифицирайки превъзходство на BCG-монотерапия за КСП (HR 0.20; 95%CI 0.04-0.91, $p = 0.04$).²¹

РІСО 6. Метаанализ върху 700 пациенти с Tis от 9 клинични проучвания, сравняващ интравезикална BCG с ИВХТ (ММС, *epirubicin*, *adriamycin* или секвенциални ММС/*adriamycin*), показва достоверна редукция (59%; OR 0.41, $p < 0.0001$) на вероятността за терапевтичен

неуспех в групата с BCG.²² Във втори метаанализ, интерпретиращ подгрупа от 403 пациенти с Tis, BCG снижава риска от прогресия с 35% в сравнение с ИВХТ или друга имунотерапия.¹⁴

РІСО 7. Над 60% от пациентите с Tis на пикочен мехур демонстрират начално или последващо екстравезикално въвличане в простатна уретра и/или горен уринарен тракт, което е с по-лоша прогноза спрямо самостоятелна везикална локализация.²³ Липсват систематичен и/или метаанализ. При пациенти с Tis на простатна уретра съществуват резултати от малки серии с интравезикална инстилация на BCG, която след 27-месечно проследяване постига терапевтичен отговор в 82%.²⁴ Данните са недостатъчни за ясна препоръчителност и налагат обсъждане за радикална хирургия. В ретроспективен анализ на 55 пациенти е интерпретиран ефектът на антеградна перфузия на BCG с терапевтична цел за Tis на ГПП или в адювантен аспект след аблация на тумори ТаТ1.²⁵ Осъществявана е с перкутанна нефростома чрез триклапна система и при Tis се отчита достоверно по-продължителна ПБП и без нефроуретеректомия в сравнение с ТаТ1 (съотв. $p < 0.01$ и $p = 0.05$).

РІСО 8. Липсват систематичен и/или метаанализ. В мултицентрово еднорамово проучване (KEYNOTE-057) са изследвани 148 случаи с BCG-рефрактерен висок риск МНИКПМ, включително с Tis.²⁶ Пациентите получават интравенозно 200 mg *pembrolizumab* на всеки 3 седмици до не-

приемлива токсичност, персистиращ или рецидивиращ МНИКПМ до 24 месеца без прогресия на болестта. Отчита се честота на пълен отговор в 41% (95%CI 31-51), средна продължителност на отговор –16.2 месеца (0.0+ до 30.4+) и 12-месечен отговор – в 46%. Най-чести нежелани реакции (честота \geq 10%) са умора, диария, обрив, сърбеж, мускулно-скелетна болка, хематурия, кашлица, артралгия, гадене, запек, инфекция на пикочни пътища, периферен оток, хипотиреоидизъм и назофарингит.

РІСО 9. Липсват систематичен и/или метаанализ. Във фаза III мулти-центрово еднорамово проучване (OLYPUS) са изследвани 74 пациенти с рецидивиращ неинвазивен нискостепенен УК на ГПП с поне един мерим папиларен тумор, разположен над уретеропелвична връзка.²⁷ През уретерален или нефростомен катетър в продължение на 6 седмици е инстилиран 4 mg/ml *mitomycin gel (Jelmyto)* седмично. При пациенти с пълен отговор след 3 месеца медикаментът се прилага ежемесечно

до максимум 11 допълнителни инстилации. Показателят ПО се дефинира като пълно отсъствие на туморни лезии 3 месеца след започване на лечение, оценено чрез уринарна цитология и уретероскопия. Пълен отговор на 3-ти месец се отчита в 58% (95%CI 45-69%). Средна продължителност на отговор не е достигната (диапазон 0-18.8 месеца). Най-чести нежелани събития от всяка степен (\geq 20%) са уретерална обструкция (58%), поясна болка (39%), инфекция на пикочни пътища (34%), хематурия (32%), бъбречна дисфункция (25%), умора (24%), гадене (24%), коремна болка (23%), дизурия (21%) и повръщане (20%). От пациентите с уретерална обструкция 88% се нуждаят от поставяне на стент. Най-чести нежелани събития от *степен* \geq 3 включват обструкция на уретер (17%), инфекция на пикочни пътища (4%) и повръщане (4%), а най-чести лабораторни отклонения от *степен* 3 или 4 са хиперурикемия (16%) и нарушение на гломерулна филтрация.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 1.** При пациенти с мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (pTaT1) и предшестваща ниска честота на рецидиви (до един годишно или оценка по EORTC < 5) клиницистите трябва да прилагат до 24 часа след трансуретрална резекция еднократна незабавна интравезикална химиотерапия с цел снижение на честотата на рецидиви [ниско качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 3. При пациенти с междинен и висок риск мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (pTaT1, Tis), със или без предшестваща интравезикална химиотерапия, клиницистите трябва да прилагат след трансуретрална резекция адювантна интравезикална имунотерапия с BCG с цел редукция на риска от рецидив [високо качество на доказателства]. ■ PICO 5. При пациенти с мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур, кандидати за адювантна интравезикална имунотерапия с BCG, клиницистите не трябва да добавят комбинации с интравезикална химиотерапия [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 6. При пациенти с карцином <i>in situ</i> на пикочен мехур (Tis) клиницистите трябва да прилагат след трансуретрална резекция адювантна интравезикална имунотерапия с BCG с цел редукция на риска от рецидив [високо качество на доказателства].
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 2. При пациенти с междинен риск мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (pTaT1), третиран с еднократна незабавна интравезикална химиотерапия, клиницистите биха могли да приложат допълнителна адювантна интравезикална химиотерапия с цел подобрене на преживяемостта без рецидив [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 4. При пациенти с междинен риск мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (pTaT1, Tis), кандидати за адювантна интравезикална имунотерапия с BCG, клиницистите биха могли да обсъждат едногодишна (като алтернатива на тригодишна) поддържаща терапия или редуцирана доза от 27 mg (като алтернатива на пълна доза от 81 mg) с цел снижение на лекарствената токсичност [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 7. При пациенти с карцином <i>in situ</i> на простатна уретра или горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат съответно адювантна интравезикална или антеградна имунотерапия с BCG с цел редукция на риск от рецидив [много ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 8. При пациенти с BCG-рефрактерен висок риск мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур, вкл. карцином *in situ*, неподходящи за радикална цистектомия, клиницистите биха могли да обсъждат системна терапия с чекпойнт-инхибитор *pembrolizumab* [ниско качество на доказателства].
- PICO 9. При пациенти с наивен или рецидивиращ нискостепенен неинвазивен уротелен карцином на горни пикочни пътища клиницистите биха могли да обсъждат пиелокаликсно приложение на *mitomycin gel* [ниско качество на доказателства].



- Единична незабавна интравезикална инстилация на химиотерапевтичен агент (MMC 40 mg или *epirubicin 50 mg*) се прилага при пациенти със следните характеристики: (1) единични или множествени (до 7 лезии) първичен папиларен тумор(и) < 3 cm; (2) единични първични папиларни тумори > 3 cm; (3) единични малки рецидивиращи папиларни тумори с интервал > 1 година от предишен рецидив. Пациенти с множествени тумори, поне един от които е 3 cm, имат резултат от точкуване по EORTC за рецидиви 6 и при тях не се препоръчва интравезикална инстилация.
- Допълнителна адювантна интравезикална химиотерапия трябва да започне веднага (до 24 часа) след трансуретрална резекция и може да се прилага в различни схеми със сравнима ефективност: (1) 4 инстилации през седмица (*epirubicin 50 mg/30-40 mL*), последвани от 11 през месец (до 12-и месец, общо 15 инстилации); (2) 4 инстилации през седмица (MMC 30 mg/50 mL), последвани от 5 през месец (до 6-и месец, общо 8 инстилации); (3) 8 инстилации през седмица (*epirubicin 50 mg/50 mL*), последвани от 10 през месец (до 12-и месец, общо 18 инстилации); (4) 6 инстилации през месец (*epirubicin 50 mg/30-40 mL*).



- *Интравезикална BCG-терапия се осъществява по следния алгоритъм: (1) лечението стартира на 2-ра до 4-та седмици след трансуретрална резекция; (2) схемата включва индукционен курс (6 инстилации през седмица) и поддържащ курс до 3 години (на 3-ти, 6-и, 12-и, 18-и, 24-ти, 30-и и 36-и месеци); (3) флакон с прахообразна BCG-ваксина (81 или 27 mg) се разрежда в 50 ml физиологичен разтвор; (4) инстилиране на разтвора чрез уретрален катетър след пълно източване на пикочния мехур; (5) интравезикално задържане на разтвора в продължение на 2 часа; (6) максимален периферен имунен отговор се наблюдава след 4 инстилации седмично, но при неимунизирани пациенти може да са необходими 6 инстилации през седмица за постигане на максимално ниво на стимулация.*
- *При интравезикална BCG-терапия могат да се наблюдават локални (циститни симптоми, хематурия, грануломатозен простатит, епидидимит, орхиепидидимит) и системни (втрисане, артралгия и/или артрит, алергични реакции, BCG-сепсис) странични ефекти. Локалните странични ефекти се контролират с флуорохинолони или антитуберкулозни лекарства (isoniazid 300 mg и rifampicin 600 mg дневно). Системните странични ефекти се контролират с нестероидни антиинфламаторни средства, високи дози кортикостероиди, високи дози флуорохинолини или антитуберкулозни лекарства (isoniazid 300 mg, rifampicin 600 mg и ethambutol 1.2 g дневно, 6 месеца).*
- *Висок риск BCG-рефрактерен карцином се дефинира по следните критерии: (i) прогресия на стадия до 3 месеца след адекватна BCG-индукция, включваща T1 G3 след първоначален Tis или Ta G3; (ii) персистиращ високостепенен мускулно неинвазивен карцином до 6 месеца, въпреки адекватна BCG-терапия; (iii) рецидив след пълна ремисия в рамките на 12 месеца след адекватна BCG-терапия.*
- *Пиелокаликсно приложение на mitomycin gel се осъществява чрез уретрален или нефростомен катетър (5 или 7 French), през който посредством инжектомат (Uroject12) се инстилират 4 mg/ml, като общият обем не трябва да надвишава 15 ml (60 mg mitomycin, измерван с помощта на пиелография). По време на манипулацията лекарствената субстанция трябва да се държи в ледена баня, за да остане в течно състояние до момента на инстилиране.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa–pT1 urothelial carcinoma of the bladder: Which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2016; 69: 231-244
2. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *JNCCN* 2013; 11 (4): 477-844
3. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: An updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013; 64: 421-430
4. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21 (1B): 765-769
5. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709-719
6. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56 (2): 247-256
7. Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88 (3): 209-216
8. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67 (6): 1216-1223
9. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93 (4): 485-490
10. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169 (1): 90-95
11. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol* 2010; 57 (1): 25-31
12. Jarvinen R, Kaasinen E, Sankila A, et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma *in situ*: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56 (2): 260-265
13. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57 (5): 766-773
14. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168 (5): 1964-1970
15. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: Formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63 (4): 682-686

16. Oddens J, Brausi M, Sylvester RJ, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63 (3): 462-472
17. Martinez-Pineiro L, Portillo JA, Fernandez JM, et al. Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guerin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: Final results of randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol* 2015; 68 (2): 256-262
18. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 174 (4): 1242-1247
19. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: Low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007; 52 (5): 1398-1406
20. Cui J, Wang W, Chen S, et al. Combination of intravesical chemotherapy and bacillus calmette-guerin versus bacillus Calmette-Guerin monotherapy in intermediate- and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (3): e2572
21. Marttila T, Jarvinen R, Liukkonen T, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus combination of epirubicin and interferon-alpha 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol* 2016; 70 (2): 341-347
22. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma *in situ* of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005; 174 (1): 86-91
23. Babjuk M, Burger M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. European Association of Urology 2017. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-BC-TaT1-2017.pdf>
24. Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Pérez J, et al. Intravesical instillations with bacillus Calmette-Guerin for the treatment of carcinoma *in situ* involving prostatic ducts. *Eur Urol* 2006; 49 (5): 834-838
25. Giannarini G, Kessler TM, Birkhäuser FD, et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011; 60 (5): 955-960
26. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM, et al. Keynote 057: Phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus calmette-guérin (BCG). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Supl. 7): 350-350
27. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): An open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (6): 776-785

5.2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

5.2.1. Периоперативна системна терапия

Асен Дудов

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

PICO 1. При първичен и прогресирал мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ), третирани с радикална цистектомия (РЦ), съществуват ли разлики в прогнозата, свързани с карцином-специфична (КСП) и обща (ОП) преживяемост?

PICO 2. При резектабилен МИКПМ приложение на периоперативна химиотерапия (ХТ) – адювантна (АХТ) или неoadювантна (НХТ), сравнено със самостоятелна РЦ, подобрява ли онкологичните резултати по отношение на риск от смърт и преживяемост?

PICO 3. При резектабилен МИКПМ приложение на АХТ, сравнена със съвместни НХТ и АХТ, подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 4. При мускулно инвазивен уротелен карцином (МИУК) приложение на адювантна имунотерапия (АИТ), сравнена с проследяване, подобрява ли онкологичните резултати по отношение на преживяемост без прогресия (ПБП)?

PICO 5. При резектабилен уротелен карцином на горни пикочни пътища (УКГПП) приложение на периоперативна ХТ, сравнена със самостоятелна радикална нефроуретеректомия (РНУЕ), подобрява ли онкологичните резултати по отношение на преживяемост?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Систематичен и метаанализ на 11 ретроспективни проучвания с 4102 пациенти оценява прогнозата при първичен и прогресирал МИКПМ след РЦ.¹ Обобщен анализ не показва значими разлики в КСП между пациенти с първична и прогресирала болест (HR 1.18; 95 CI 0.74-1.87, $p =$

0.50) и се отчита статистически значима хетерогенност (I^2 88%, $p < 0.00001$). Подгрупов анализ също показва сходна КСП между двете групи (HR 1.06; 95%CI 0.64-1.77, $p = 0.81$). Сравним е и петгодишният резултат за КСП (OR 1.32; 95%CI 0.90-1.95, $p = 0.16$), но със статистически значима хетерогенност

(I^2 83%, $p < 0.00001$). В подгрупите е налице сходна 5-годишна КСП между двете популации (OR 1.19; 95%CI 0.81-1.73, $p = 0.37$). Липсва достоверна разлика и в 10-годишната КСП (OR 0.83; 95%CI 0.37-1.83, $p = 0.64$), отново с значима хетерогенност между изследванията (I^2 91%, $p < 0.0001$). Обобщен анализ за ОП при пациенти с първичен и прогресирал МИКПМ също е сравнима (HR 1.15; 95%CI 0.82-1.61, $p = 0.43$), но с достоверна хетерогенност (I^2 81%, $p < 0.006$). Демонстрира се и сходна 5-годишна ОП (OR 1.02; 95%CI 0.66-1.56), $p = 0.94$), със значима хетерогенност (I^2 85%, $p = 0.0002$). Авторите заключават, че липсва статистически значими разлики за КСП и ОП при първичен и прогресирал МИКПМ след РЦ.

РІСО 2. Систематичен и метаанализ на 9 рандомизирани проучвания с 945 пациенти оценява полза от *cisplatin*-базирана АХТ, сравнена със самостоятелна хирургия (РЦ), при пациенти с МИКПМ.² Сборното съотношение на шансовете (HR) на всички публикации е 0.77 (95%CI 0.59-0.99, $p = 0.049$), което показва, че АХТ води до относително снижение на риска от смърт с 23%. Не е наблюдавана хетерогенност на резултатите въз основа на Cochran Q статистика ($p = 0.06$) и I^2 статистика (46.5%; 95%CI 0-75). Метаанализ за вторична цел – преживяемост без болест (ПББ) – демонстрира общо HR от 0.66 за *cisplatin*-базирана АХТ ($p = 0.014$, 95%CI 0.48-0.92), което представлява относително снижение на риск от рецидив с 34%. Регистрира се хетерогенност в резултатите: Cochran Q ($p = 0.007$) и I^2 63.7% (95%CI 22-83).

Заключението на авторите е за полза от АХТ след РЦ по отношение на ОП и ПББ. Европейската асоциация по урология (EAU) препоръчва АХТ при високорискови пациенти, само когато не е приложена НХТ.³ Друг систематичен анализ за периоперативна системна терапия при МИКПМ, третиран с РЦ, допуска 5 публикации за НХТ от общо 187 резултата.⁴ Ролята на НХТ за пациенти, контраиндицирани за *cisplatin*, е неясна, защото само едно фаза III проучване е проведено с *carboplatin*-базирано лечение. Анализът идентифицира проспективно проучване с едно рамо за *gemcitabine/carboplatin*, водещо до патологичен пълен отговор (pT0) в 24.1% и до степен на ОП в 89.7% след проследяване от 41 месеца. *Carboplatin*-базираните проучвания от фаза II не показват промяна в ефикасност или токсичност, сравнени с *cisplatin*-базираните режими. Идентифицирано е и фаза II проучване за НХТ със сплит-дозирани *cisplatin*, която се понася добре, постига пълен отговор и предлага възможна алтернатива за пациенти с бъбречно увреждане. Трети метаанализ на 15 рандомизирани клинични проучвания с 3285 пациенти изследва ефективността на НХТ при МИКПМ.⁵ При *cisplatin*-базирана терапия се отчита достоверна полза за ОП (HR 0.87; 95%CI 0.79-0.96). Липсва значима разлика в патологичния пълен отговор между режими с MVAC и *gemcitabine/cisplatin*, но последният корелира с достоверно по-ниска ОП (HR 1.26; 95%CI 1.01-1.57). Авторите заключават, че

резултатите подкрепят използване на комбинирана *cisplatin*-базирана НХТ при МИКПМ.

РІСО 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. Във фаза III изпитване върху 140 случая на високорисков резектабилен МИКПМ пациентите са рандомизирани за 5 цикъла АХТ (протокол M-VAC) или на 2 предоперативни и 3 следоперативни цикъла по същия протокол.⁶ В окончателния анализ се установява, че липсва достоверна разлика в резултатите между двете групи по отношение на ОП, ПБП или КСП. Резултатите от това изпитване подкрепят комбинирано приложение на химиотерапия и хирургия, без да определят коя последователност е по-оптимална.

РІСО 4. Липсват систематичен и/или метаанализ. Във фаза III отворено контролирано изпитване (Imvigor-010) 809 пациенти с МИУК са рандомизирани за адювантна монотерапия с *atezolizumab* или наблюдение.⁷ Изпитването не успява да постигне първичната си крайна цел по отношение на ПБП. Препоръките на EAU за АИТ включват използване на чекпойнт инхибитор само в условия на клинично изпитване.⁸

РІСО 5. Систематичен и метаанализ на 13 публикации с 1170 пациенти, получаващи периперативна системна терапия, и с 3472 контроли интерпретира показателите ОП, ПББ и КСП.⁹ Идентифицирани са 11

адювантни и 2 неoadювантни проучвания. Периперативната химиотерапия корелира с подобрени ОП (HR 0.75; 95%CI 0.57-0.99), ПББ (HR 0.54; 95%CI 0.32-0.92) и КСП (HR 0.69; 95%CI 0.42-1.15). В друг систематичен и метаанализ на 14 проучвания приложение на НХТ постига степен на пълен патологичен отговор (\leq ypT0N0M0) в 11% и частичен патологичен отговор (\leq ypT1N0M0) в 43%.¹⁰ В рамките на 6 проучвания сборните HR за ОП и КСП и са съотв. 0.44 (95%CI 0.32-0.59, $p < 0.001$) и 0.38 (95%CI 0.24-0.61, $p < 0.001$) в полза на НХТ. От друга страна, АХТ демонстрира полза за ОП (HR 0.77; 95%CI 0.64-0.92, $p = 0.004$) в 14 проучвания със 7983 пациенти, за КСП (HR 0.79; 95%CI 0.69-0.91, $p = 0.001$) в 18 проучвания с 5659 пациенти) и за ПББ (HR 0.52; 95%CI: 0.38-0.70) в 4 проучвания с 602 пациенти. Повечето проучвания са ретроспективни и само две са проспективни рандомизирани, предоставящи доказателства от *ниво I*. Авторите заключават, че и НХТ, и АХТ предоставят благоприятен патологичен отговор и полза за ОП, КСП и ПББ, но засега доказателствата за АХТ изглеждат по-силни. Налични са ограничени данни за подходи за химио-имунотерапия, но предварителните данни подкрепят бъдещи научни изследвания.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 2. При резектабилен мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат периперативна *cisplatin*-базирана химиотерапия (неoadювантна или адювантна) с цел подобряване на патологичен пълен отговор, риск от смърт и преживяемост [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. При резектабилен мускулно инвазивен карцином на горни пикочни пътища клиницистите трябва да обсъждат периперативна химиотерапия (преимуществено адювантна) с цел подобряване на патологичен отговор и преживяемост [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 1. При пациенти с първичен или с прогресирал мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур, третиран с радикална цистектомия, условно се препоръчва идентична периперативна терапия [ниско качество на доказателства].
- PICO 3. При резектабилен мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да прилагат с еднаква ефективност неoadювантна химиотерапия или комбинация от неoadювантна и адювантна химиотерапия [ниско качество на доказателства].
- PICO 4. При мускулно инвазивен уротелен карцином след радикална цистектомия клиницистите биха могли да обсъждат адювантна имунотерапия с чекпойнт инхибитор само в рамките на клинични изпитвания [ниско качество на доказателства].



- Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните възможности за химиотерапия преди радикална цистектомия, както и за ограничените доказателства за приложение на адювантна химиотерапия.



■ **Неоадювантна и/или адювантна химиотерапия при мускулно инвазивен уротелен карцином трябва да бъде обсъждана при висок риск мускулно инвазивен уротелен карцином (pT3-4 или pN+). Предпочита се cisplatin-базиран режим, без сигурни доказателства за предимство на някои от химиотерапевтичните протоколи (CM, MVEC, MAVC, GC и GCP); най-използвани в клиничната практика са GC и MAVC, но засега с най-добри резултати за преживяемост е протокол GCP (gemcitabine/cisplatin/paclitaxel).**

ЛИТЕРАТУРА

- Chen J, Zhang H, Sun G, et al. Comparison of the prognosis of primary and progressive muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018; 52: 214-220
- Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal P, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014; 66 (1): 42-54
- EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Available at: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#note_476
- Vashistha V, Quinn DI, Dorff TB, et al. Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle invasive bladder cancer: A systematic review. *BMC Cancer* 2014; 14: 966
- Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and two-step meta-analysis. *Oncologist* 2016; 21 (6): 708-715
- Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4005-4013
- Available at: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-24.htm>
- EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Available at: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_7
- Gregg RW, Vera-Badillo FE, Booth CM, et al. Perioperative chemotherapy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 128: 58-64
- Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: A 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol* 2020; S0302-2838(20)30532-7

5.2.2. Първа линия системна терапия при локално авансирала или метастатична болест

Желязко Арабаджиев

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

PICO 1. При локално авансирал или метастатичен уротелен карцином (УК) добавяне на *paclitaxel* или *sorafenib* към дублет *gemcitabine/cisplatin* (GC) подобрява ли клиничната полза по отношение на преживяемост?

PICO 2. При първа линия химиотерапия (ХТ) за локално авансирал или метастатичен УК протокол GC демонстрира ли превъзходство пред протокол MVA(E)C по отношение на преживяемост?

PICO 3. При първа линия системна терапия за локално авансирал или метастатичен УК добавяне на имунотерапия към ХТ демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

PICO 4. При първа линия ХТ за локално авансирал или метастатичен УК употреба на *carboplatin* вместо *cisplatin* променя ли достоверно клиничната полза?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. В метаанализ на резултати от клинични проучвания, имащ за цел сравнение на различни схеми на първа линия ХТ при авансирал или метастатичен УК, са анализирани ползи за преживяемост или нежелани събития.¹ Десетте различни режима на ХТ, включени в този анализ, са предимно от изпитвания на първа линия; анализирани са 8 клинични резултата. По отношение на обща степен на отговор (ОСО), обща преживяемост (ОП)

или преживяемостта без прогресия (ПБП)/време до прогресия (ВДП) резултатите показват, че протокол *paclitaxel/cisplatin/gemcitabine* (PCG) е подобър от традиционния режим *gemcitabine/cisplatin* (GC) или *methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin* (MVAC). По отношение на ОСО или ПБП/ВДП протокол GC + *sorafenib* (GCS) също показва превъзходство срещу GC или MVAC. Въпреки ползите за преживяемост, PCG или GC + *sorafenib*

демонстрират относително по-висока честота на нежелани събития. Авторите заключават, че добавяне на *paclitaxel* или *sorafenib* към GC от първа линия води до по-добра преживяемост, но може да увеличи нежеланите събития. В систематичен обзор от 2020 г. (19 проучвания с 3363 пациенти с авансирал или метастатичен УК) е проведено изследване на всички възможни протоколи с GC или MVAC в рандомизирани контролирани изпитвания (РКИ) чрез мрежов метаанализ; основни цели са ПБП, ОП и ОСО.² Резултатите показват, че за ПБП *paclitaxel* плюс GC (PGC) достоверно превъзхожда GC (HR -0.16; 95%CI -0.32-0.00) с умерено ниво на надеждност. Въпреки това, няма сигнификантна разлика между PGC и MVAC (HR -0.03; 95%CI -0.27-0.20). За ОС режим PGC е достоверно по-добър от GC (HR -0.17; 95%CI -0.33-0.00) с умерено ниво на надеждност, но не се различава значимо от MVAC (HR -0.10; 95%CI -0.35-0.15). Анализ на ОСО показва, че PGC превъзхожда MVAC (OR 0.59; 95%CI 0.02-1.16) с ниско ниво на надеждност и GC (OR 0.41; 95%CI 0.12-0.71) с умерено ниво на надеждност. В резултати от кластера PGC и GCS са налице относителни предимства в ефективността, последвани от MVAC и *apatorsen* плюс GC (GCA); обаче PGC, GP и MVAC имат по-сериозни странични ефекти. Изводите от този систематичен анализ показват, че PGC е по-добър от MVAC и GC само в резултати за ОСО и по-добър от GC в резултатите за ОП и ПБП, но не се различава достоверно от MVAC. В метаанализ от 2016 г. е отчетена полза

от добавяне на таксан към GC по отношение на ОП, но при увеличаваща се невротоксичност.³ Във фаза III рандомизирано проучване за сравнение на PCG с GC при пациенти с локално авансирал или метастатичен УК първична цел е ОП, а вторични цели са ПБП, ОСО и токсичност. След медиана на проследяване от 4.6 години средната ОП е 15.8 месеца за PCG срещу 12.7 месеца за GC (HR 0.85; $p = 0.075$). В подгрупа на всички приемливи пациенти ОП е значимо по-продължителна при PCG (3.2 месеца; HR 0.82, $p = 0.03$), както е при първични тумори на пикочен мехур. Показателят ПБП не е достоверно по-дълъг при PCG (HR 0.87; $p = 0.11$); ОЧО е 55.5% за PCG и 43.6% за GC ($p = 0.0031$). И двата протокола се понасят добре, но с повече тромбоцитопения и кървене при GC, отколкото при PCG (11.4% срещу 6.8%; $p = 0.05$) и повече фебрилна неутропения при PCG, отколкото при GC (13.2% срещу 4.3%; $p < 0.001$). В заключение, добавяне на *paclitaxel* към GC осигурява по-висока степен на отговор и 3.1-месечна полза за ОП, които не достигат статистическа значимост.

PICO 2. Един систематичен и метаанализ оценява двата най-често използвани химиотерапевтични режима (GC и MVAC) за мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ); идентифицирани са 13 проучвания, включващи 2174 пациенти.⁴ Метаанализът отчита, че патологичен пълен отговор (ППО) при режим GC е по-добър от MVAC. Не е установена значима разлика в патологичния частичен отговор (ПЧО) между двете групи.

Режим GC е свързан със значимо намаляване на риск от неутропения от *степен 3-4*, мукозит и фебрилна неутропения, но достоверно увеличава риска при тромбоцитопения от *степен 3-4*. Липсва значима разлика в ОП, болест-специфична преживяемост (БСП) и преживяемост без болести (ПББ), когато се сравняват схеми на GC с MVAC. Протокол GC значимо подобрява ППО в сравнение с MVAC. От друга страна, режим GC е свързан със значимо снижение на риск от неутропения от *степен 3-4*, мукозит и фебрилна неутропения, но достоверно увеличава риска от тромбоцитопения от *степен 3-4*. Не е установена съществена разлика в ОП, БСП и ПБП при сравнение на двата режима.

PICO 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. В едно клинично изпитване пациенти с метастатичен УК получават 2 цикъла по режим GC, последван от 4 цикъла на GC + *ipilimumab* (GCipi); първична крайна цел е процент живи пациенти за една година, а вторичните крайни цели включват безопасност, ОСО и ПБП.⁵ Включени са 36 пациенти, получаващи средно 5 цикъла GC (диапазон 1-6) и 3 цикъла *ipilimumab* (диапазон 1-8). Най-чести нежелани реакции от *степен 3-4* са неутропения (36%), тромбоцитопения (19%), анемия (25%), хипонатриемия (31%), тромбоемболия (11%) и бъбречна недостатъчност (19%). Най-често срещани нежелани реакции, свързани с имунитета, са колит (6%), хипофизит (3%), хипертиреоидизъм (1%) и обрив

(1%). Средната ПБП е 8 месеца (95%CI 6.2-9.8). Самостоятелен режим GC не оказва достоверно влияние върху циркулиращите подгрупи от имунни клетки, докато *ipilimumab* значимо увеличава циркулиращите CD4- и CD8 Т-клетки. Авторите заключават, че комбинацията GC плюс имуен чекпойнт-инхибитор е осъществима при пациентите с метастатичен УК, а *ipilimumab* осъществява имуномодулиращи ефекти, въпреки едновременно приложение на химиотерапия.

PICO 4. В метаанализ, сравняващ клинични резултати от *cisplatin*- срещу *carboplatin*-базирана ХТ при пациенти с метастатичен УК, са анализирани общ отговор (ОО) и пълен отговор (ПО).⁶ Включени са 286 пациенти с метастатичен УК от 4 РКП; използван е метод на *Mantel-Haenszel* за комбиниране на изпитвания и изчисляване на съотношения на общ риск (RRs). *Cisplatin*- базираната ХТ се свързва с достоверно по-голяма вероятност от постигане на ПО (RR 3.54; 95%CI 1.48-8.49; $p = 0.005$) и ОО (RR 1.34; 95%CI 1.04-1.71; $p = 0.02$). Крайните цели за преживяемост не могат да бъдат оценени по подходящ начин поради несъответстващо отчитане в различните проучвания. Авторите заключават, че *cisplatin*-базирана, сравнена с *carboplatin*-базирана ХТ, достоверно увеличава вероятността за ОО или ПО при пациенти с метастатичен УК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. При избор на първа линия системна терапия клиницистите трябва да обсъждат добавяне на *paclitaxel* (P) или *sorafenib* (S) към стандартен протокол *gemcitabine/cisplatin* (GC) с цел подобрене на преживяемостта [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При избор на първа линия системна терапия клиницистите трябва да обсъждат с еднаква терапевтична ефективност химиотерапевтичните протоколи GC и MVA(E)C [ниско качество на доказателства].
- PICO 4. При първа линия химиотерапия клиницистите трябва да предпочитат *cisplatin*- вместо *carboplatin*-съдържащ дублет поради превъзходство в терапевтичния отговор [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 3. При избор на първа линия системна терапия клиницистите биха могли да обсъждат комбинация от химиотерапевтичен дублет (GC) плюс имуниен чекпойнт-инхибитор (*ipilimumab*) [ниско качество на доказателства].



- При пациенти с *авансирал или метастатичен уротелен карцином*, показани за първа линия системна терапия, но *противопоказани за платина-базирана химиотерапия*, се препоръчва *моноимунотерапия*.
- *Засега липсват данни за предимства по отношение на ефективност и безопасност на различни чекпойнт инхибитори.*
- *Въпреки данни за ефективност при добавяне на sorafenib към режим GC, засега липсва одобрение от регулаторните институции.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Y, Xu L, Meng X, Qin Z, Wang Y, et al. Different chemotherapy regimens in the management of advanced or metastatic urothelial cancer: A bayesian network meta analysis of randomized controlled trials. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50 (1): 1-14
2. Qu H-C, Huang Y, Mu Z-Y, et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: An updated network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1507

3. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, et al. The Impact of adding taxanes to gemcitabine and platinum chemotherapy for the first-line therapy of advanced or metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69 (4): 624-633
4. Yu C, Hequn C, Chen J, et al. Gemcitabine/cisplatin versus methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2018; 14 (6): 1260-1265
5. Galsky MD, Wang H, Hahn NM, et al. Phase 2 Trial of gemcitabine, cisplatin, plus ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer and impact of DNA damage response gene mutations on outcomes. *Eur Urol* 2018; 73 (5): 751-759
6. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23 (2): 406-410

5.2.3. Втора и субсеквентни линии системна терапия при локално авансирала или метастатична болест

Радослав Мангалджиев

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

PICO 1. При втора линия лечение за метастатичен уротелен карцином (мУК) каква е сравнителната терапевтична ефективност на имуно-, химио- и анти-ангиогенна терапии?

PICO 2. При втора линия имунотерапия за мУК PDL-1 статусът корелира ли с ефективност на имунни чекпойнт инхибитори (ИЧПИ-и)?

PICO 3. При втора линия лечене за мУК химиотерапевтичен дублет или монохимиотерапия демонстрират ли сравнима терапевтична ефективност?

PICO 4. При мУК след прогресия на платина-базирана химиотерапия и/или PD-L1-инхибитори кои лекарствени продукти демонстрират терапевтична ефективност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Систематичен и метаанализ на 7 рандомизирани контролирани проучвания оценява общо 2451 пациенти.¹ Химиотерапията с *vinflunin* не намалява риска от прогресия (HR 1.11; 95%CI 0.78-1.57, $p = 0.56$) или смърт (HR 0.97; 95%CI 0.70-1.34, $p = 0.87$) в сравнение с таксани. Имунотерапия с анти-PD-1/PD-L1 моноклонални антитела подобрява обща преживяемост (ОП) спрямо химиотерапия (HR 0.81; 95%CI 0.71-0.92, $p < 0.0009$). Ползата за ОП от имунотерапия се запазва в сравнение с таксани, но не и в сравнение с *vinflunin*, макар и без достоверна разлика между двете подгрупи ($p = 0.30$). Липса на полза за преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.73; $p = 0.08$) и

ОП (HR 1.0; $p = 0.99$) се наблюдава при анти-VEGF(R) агенти плюс химиотерапия в сравнение със самостоятелна химиотерапия. Не са установени разлики в ПБП ($p = 0.14$) или ОП ($p = 0.13$) при сравняване на анти-VEGF(R) агенти ± химио- и имунотерапия. В заключение метаанализът, оценяващ различните терапевтични варианти на втора линия, показва предимство за ОП на имунотерапия пред химиотерапия при популация, неселектирана по PD-L1-статус. Въпреки че е ограничен от малък брой проучвания, ползата за ОП изглежда по-голяма при имунотерапия в сравнение с таксани, но не и с *vinflunin*. Добавянето на анти-VEGF(R)-агенти към химиотерапия

не води до статистически значими ползи за ПБП или ОП. Индиректното сравнение между анти-VEGF(R) терапия, самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, и имунотерапия с анти-PD-1/PD-L1 моноклонални анти-тела не демонстрира разлики по отношение на ПБП или ОП. Като единични агенти може да се разглеждат таксан или *vinflunin*, като се има предвид ефикасността на тези средства и различните им профили на токсичност. В друг метанаализ са включени 13 проучвания, оценяващи 3502 пациенти с УК.² Резултатите са разделени на три части: първата съдържа проучвания, сравняващи таксани и други интервенции; втората оценява сравненията на избора на химиотерапия, а третата оценява най-добри поддържащи грижи (НДПГ). В резултатите за ОП от първа част *pembrolizumab* (87.5%), *ramucirumab* плюс *docetaxel* (74.6%) и *atezolizumab* (71.1%) имат относително предимство. *Pembrolizumab* също има предимства за обща степен на отговор (ОСО) и по отношение на тежки нежелани лекарствени реакции (НЛР). *Vinflunin* и *ramucirumab* плюс *docetaxel* имат сравнително висок SUCRA score. Това проучване стига до заключение, че *atezolizumab* и *pembrolizumab* превъзхождат други лечения, главно по резултати за ОП, но никое лечение не дава значително предимство при ПБП. *Pembrolizumab* все още има относителни предимства за ОСО и НЛС в сравнение с химиотерапия. Прави се извод, че са необходими допълнителни изследвания, за да се потвърдят заключенията. Трети систематичен и метаанализ на 7 фаза III рандомизирани контролирани проучвания с индиректно сравнение на

ефекта от всяко лечение върху ОП показва, че *atezolizumab* (HR 0.90; 95%CI 0.57-1.40) и *pembrolizumab* (HR 0.77; 95%CI 0.48-1.20) не демонстрират достоверен ефект за подобряване на ОП в сравнение с *vinflunin*.³ Комбинация от *gemcitabin* + *paclitaxel* (HR 1.30; 95%CI 0.80-1.90) и *lapatinib* (HR 0.95; 95%CI 0.57-1.60) не са свързани със значимо подобряване на ОП в сравнение съотв. с *atezolizumab* и НДПГ. Резултати от ранкограми обаче демонстрират, че *atezolizumab* и *pembrolizumab* са терапевтични агенти от първи и втори ред за подобряване на ОП при пациенти с мУК след платина-базирано лечение. Като цяло, резултатите от систематичния и метаанализ са убедителни. Оптималното лечение на втора линия за подобряване на ОП не може да бъде определено, тъй като няма достоверни разлики между оценените терапевтични средства. Въпреки това, използването на имунотерапия може да има приоритет за подобряване на ОП при лечение на втора линия.

PICO 2. Систематичен и метаанализ на клинични изпитвания за оценка на ефикасност и активност по отношение на ОП и ОСО показва, че *atezolizumab* и *pembrolizumab* подобряват ОП в сравнение с химиотерапия при неселектирани пациенти (HR 0.80; 95%CI 0.69-0.93, $p = 0.003$), докато разликата не е достоверна при пациенти с PD-L1-експресия (HR 0.72; 95%CI 0.48-1.09, $p = 0.12$).⁴ Вероятността за отговор е 0.18 (95%CI 0.16-0.20) при неселектирани и 0.27 (95%CI 0.25-0.32) при PD-L1-позитивни пациенти. Имунотерапията води до статистически значимо предимство за ОП при пациенти, неселектирани по PD-L1-статус, което предполага, че PD-L1-екс-

пресията може да не е надежден маркер при случаи с предшестваща платина-базирана терапия.

РІСО 3. Проведен е систематичен и метаанализ на 46 рамена от проучвания, включващи 1910 пациенти (22 рамена с единичен медикамент ($n = 1202$) и 24 рамена с дублети ($n = 708$)).⁵ Обобщената ОСО с единични медикаменти е 14.2% (95%CI 11.1-17.9) срещу 31.9% (95%CI 27.3-36.9) с дублетна химиотерапия. Сборната средна ПБП е съотв. 2.69 и 4.05 месеца, а сборната средна ОП е съотв. 6.98 и 8.50 месеца. Съотношението на риск за ОСО и средната разлика на ПБП са статистически значими ($p < 0.001$ и $p = 0.002$), докато средната разлика в ОП не е достоверна ($p = 0.284$). Когато са включени само *vinflunin* или таксани, разликите са значими само за ОСО ($p < 0.001$), благоприятстващи дублетна химиотерапия. Не са наблюдавани достоверни разлики между двете групи за токсичност от *степен 3-4*. Заклучава се, че въпреки значими подобрения за ОСО и ПБП, дублетните режими не удължават ОП в сравнение с монохимиотерапия. Необходими са проспективни проучвания, за да се изясни ролята на комбинираната химиотерапия, със или без таргетни агенти, в ролята на спасителна системна терапия. Друг систематичен и метаанализ на данни от реалния свят (RWD) оценява използване, ефикасност и безопасност на *vinflunin*.⁶ Идентифицирани са 10 проучвания с 797 пациенти. Според сборния анализ ОСО е 19%, като най-чести НЛР са умора (41%), запек (39%), гадене/повръщане (25%), неутропения *степен 3-4* (13%), анемия (9%) и умора

(8%). Средната ОП е сравнима с резултати, докладвани в скорошни рандомизирани проучвания. Метаанализът потвърждава ефикасността и безопасността на *vinflunin* при неизбрана популация и подкрепя използването му в променящата се парадигма на лечение на МУК.

РІСО 4. Промени в гена, кодиращ рецептора на растежен фактор за фибробласти (FGFR), са чести при УК и могат да бъдат свързани с по-ниска чувствителност към имунни интервенции.⁷ *Erdafitinib* (инхибитор на тирозин-киназа на FGFR1-4) демонстрира антитуморна активност в предклинични модели и във фаза I проучване, включващо пациенти с промени в FGFR. Във фаза II отворено проучване са включени пациенти с локално авансирал и нерезектабилен или МУК с предварително документирани алтерации в *FGFR*-гена. Всички пациенти са с прогресия на болестта по време или след поне един курс химиотерапия или в рамките на 12 месеца след неoadювантна или адювантна химиотерапия; разрешена е предшестваща имунотерапия. Общо 99 пациенти получават средно пет цикъла *erdafitinib*; от тях 43% са получили поне два предишни курса на лечение, 79% са с висцерални метастази, а 53% са с креатининов клирънс под 60 mL/min. Потвърденият отговор към *erdafitinib* е 40% (3% с пълнен и 37% с частичен отговор). Сред пациентите, получили предходна имунотерапия, потвърденият процент на отговор е 59%. Средната ПБП е 5.5 месеца, а средната ОП е 13.8 месеца. Нежелани лекарствени събития от *степен 3* или по-висока, контролирани главно чрез коригиране на дозата, се съобщават при 46%; 13% от пациентите

са прекратили лечението поради нежелани събития. Липсват смъртни случаи, свързани с лечението. Употребата на *erdafitinib* е свързана с обективен туморен отговор при 40% от лекуваните преди това пациенти, които имат локално авансирал, нерезектабилен или мУК с промени в FGFR.

Enfortumab vedotin е конюгат на антитяло-лекарство, насочен към *nectin-4*, който е силно експресиран при локално авансирал или мУК. Глобално фаза II проучване изследва *enfortumab vedotin* – 1.25 mg/kg (интравенозно на 1, 8 и 15 ден, на всеки 28-дневен цикъл) при 125 пациенти с локално авансирал или мУК, които преди това са лекувани с платина-базирана химиотерапия и анти-PD-1/L1-терапия.⁸ Средното проследяване е 10.2 месеца (диапазон от 0.5 до 16.5 месеца). Потвърдението ОСО е 44% (95%CI

35.1% до 53.2%), включително 12% пълни отговора. Подобни отговори са наблюдавани в предварително определени подгрупи, като тези с чернодробни метастази и без отговор на предишна анти-PD-1/L1-терапия. Средната продължителност на отговора е 7.6 месеца (диапазон от 0.95 до 11.30 месеца). Най-чести нежелани реакции, свързани с лечението, са умора (50%), периферна невропатия (50%), алопеция (49%), обрив (48%), намален апетит (44%) и дисгеузия (40%). Нито една НЛР *степен 3* или по-висока не се наблюдава при 10% или повече пациенти. Авторите заключават, че *enfortumab vedotin* демонстрира клинично значима степен на отговор с управляем и поносим профил на токсичност при пациенти с локално авансирал или мУК, които преди това са лекувани с платина-базирана и анти-PD-1/L1-терапия.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. За втора линия лечение на локално авансирал и метастатичен уротелен карцином клиницистите трябва да използват имунотерапия с предимство пред химиотерапия при популация, неселектирана по PD-L1-статус. Имунотерапия с *atezolizumab* и *pembrolizumab* трябва да се предпочита пред химиотерапия с таксани, но не и с *vinflunin*. Като монохимиотерапия трябва да се прилага таксан или *vinflunin* [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти с предшестваща платина-базирана терапия не се препоръчва изследване на PD-L1-експресията като надежден биомаркер. Клиницистите трябва да прилагат мунотерапия с *atezolizumab* и *pembrolizumab* при пациенти, неселектирани по PD-L1-статус [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 3. За втора линия лечение на локално авансирал и метастатичен уротелен карцином клиницистите биха могли да прилагат монохимиотерапия с таксан или *vinflunin*, вместо дублетни режими [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. При пациенти с локално авансирал или метастатичен уротелен карцином, предварително третирани с платина и анти-PD-1/L1-терапия, клиницистите биха могли да приложат *enfortumab vedotin* или *erdafitinib* (при документирани FGFR3/2-мутации) [ниско качество на доказателства].



След втора линия системна терапия липсват стандартизирани алгоритми за терапевтична последователност. Препоръчва се включване в клинични изпитвания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciccarese C, Iacovelli R, Bria E, et al. Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis. *Semin Oncol* 2019; 46 (1): 65-72
2. Wang H, Liu J, Fang K, et al. Second-line treatment strategy for urothelial cancer patients who progress or are unfit for cisplatin therapy: A network meta-analysis. *BMC Urol* 2019; 19: 125
3. Yoon HS, Kwak C, Kim HH, et al. Second-line systemic treatment for metastatic urothelial carcinoma: A network meta-analysis of randomized phase III clinical trials. *Front Oncol* 2019; 9: 679
4. Di Nunno V, De Luca E, Buttigliero C, et al. Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 129: 124-132
5. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27 (1): 49-61
6. Bamias A, Hegele A, Medionic J, et al. Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis of real-world series. *Core Evid* 2018; 13: 1-12
7. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 338-348
8. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2592-2600

6 Лъчелечение

6

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

6.1. ДЕФИНИТИВНО (ОРГАН-СЪХРАНЯВАЩО) ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева

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

PICO 1. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ) дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ) представлява ли алтернатива на радикална цистектомия (РЦ) по отношение на туморен контрол, рецидив и обща преживяемост (ОП)?

PICO 2. При МИКПМ приложение на ДЛЛ представлява ли алтернатива на едновременно лъчехимиолечение (ЕЛХЛ) по отношение на туморен контрол и радиационни усложнения?

PICO 3. При МИКПМ, противопоказан за оперативна интервенция или химиотерапия (ХТ), ДЛЛ осигурява ли сходна честота на туморен контрол и на рецидиви?

PICO 4. При МИКПМ модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), ръководено чрез образи (IGRT), с различен вид фракциониране има ли предимства пред конвенционално лъчелечение (ЛЛ) по отношение на токсичност в областта на пикочен мехур и червен тракт?

PICO 5. При МИКПМ перкутанно облъчване със свръхдозирание чрез интерстициална брахитерапия (ИБТ) представлява ли алтернатива на РЦЕ по отношение на туморен контрол, рецидиви, обща преживяемост и качество на живот?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

РІСО 1. Систематичен анализ на Cochrain от 2002 г. интерпретира 3 рандомизирани проучвания с 439 болни, сравняващи предоперативно ЛЛ, последвано от РЦ с ДЛЛ и РЦ.¹ Резултатите са в полза на хирургичен (РЦ) срещу лъчев подход по отношение на тригодишна (45% срещу 36%) и петгодишна ОП (28% срещу 20%). Като недостатък на анализа се отбелязва относително малък брой проучвания и болни, както и по-ниски тогавашни технологични възможности на двата лечебни метода. През 2010 г. в Англия е организирано проучване SPARE, сравняващо РЦЕ, ЛЛ и ХТ, което е прекратено поради нисък процент на набиране на пациенти, макар високата важност на орган-съхраняващия подход при МИКПМ.²

РІСО 2. През 2012 г. е докладвано рандомизирано проучване в 45 центъра върху 360 болни – 182 с ДЛЛ и 178 с ЕЛХЛ.³ Резултатите показват 12% абсолютна разлика в честота на рецидиви на втора година в полза на ЛХЛ. Двегодишната преживяемост без безрецидив (ПБР) е 67% срещу 54%. Честотата на рецидиви на втора година в групата с ЛХЛ е 18% срещу 32% в групата с ДЛЛ ($p = 0.01$). Необходимостта от спасителна РЦ на втора година е също в полза на ЛХЛ – 11.4% срещу 16.8% ($p = 0.07$), а петгодишната ОП е 48% срещу 35%, с абсолютна разлика от 7%. Подобренито на резултатите след ЕЛХЛ е постигнато със скромно повишение на токсичността, без да

постига статистическа значимост при реакции от *степен 3-4*. Във фаза II рандомизирано проучване BCON е приложен алтернативен подход, който демонстрира по-добри резултати от прибавяне на радиосенсибилизатор.⁴ За съжаление, в препоръките на NICE се отбелязва, че в Англия липсва възможност за комерсиално използване на *nicotinamide* и *carbogen*, което обезсмисля препоръката.⁵

РІСО 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. Ретроспективно проучване на *Chung et al.* демонстрира 64% туморен контрол след ДЛЛ и 79% след ЕЛХЛ.⁶ В друго ретроспективно проучване на 118 болни (иноперабилни по общи медицински показания и със средна възраст от 80 години) се потвърждава тригодишна ефективността на ДЛЛ – 87% пълна ремисия и 73% локорегионален контрол.⁷ Съществуват единични проучвания при медицински неоперабилни пациенти за тримодална терапия (ТМТ) или РЦ. Широко се цитира в литературата проведено пилотно изследване с локална хипертермия и дефинитивно ЛЛ.⁸ Съществува и единично проучване за ДЛЛ веднъж седмично (6 Gy до 36 Gy) в контингент на средна възраст 86 години; изводът е за добър контрол и приемлива токсичност.⁹ Заключениеето на EUA с умерена степен на доказателственост е, че ДЛЛ може да се прилага само при пациенти, медицински неподходящи за хирургия или за ЕЛХЛ.⁸

РІСО 4. Липсват систематичен и/или метаанализ. В редица проучвания се отбелязва, че МИЛЛ води до нисък процент (5%) на късни лъчеви реакции в пикочен мехур и чревна функция.^{6, 7, 11-13} Ранни радиационни ефекти, като диария, са минимални.^{6-8, 11-13} В края на 20. и началото на 21. век са проведени единични рандомизирани проучвания с хиперфракционирано и ускорено ЛЛ в рамките на радиобиологичен подход; липсва подобряване на ефекта от конвенционално фракционирано ДЛЛ.¹⁰⁻¹³


РІСО 5. Два систематични и метаанализа интерпретират проблема. Първият включва 7 статии за ИБТ и 12 – за РЦЕ с крайни цели ОП и причино-специфична преживяемост (ПСП). Изводите са, че БРТ води до висока ОП, но до по-ниска ПСП в сравнение с РЦЕ.¹⁴ Авторите считат, че противоречивите резултати всъщност заличават разликите в ПСП между ИБТ и РЦ. Крайният извод на анализа е, че БТ води поне до еднакви резултати в сравнение с РЦ. Вторият анализ е върху 21 публикации с крайна цел 5-годишна ОП. Честотата на рецидиви варира от 0% до 32%, със средна 5-годишна ОП от 75%. Изводът е, че ИБТ, като част от мултидисциплина-

рен подход за запазване на пикочния мехур, не е стандартна техника; тя е ефективна само в специализирани центрове и за избрани болни.¹⁵ Школите са главно в Нидерландия, Англия и Франция. Препоръките на GEC-ESTRO/ACROP визират ИБТ като опция за лечение на МИКПМ и описват процедури за различните видове техники.¹⁶ Създадена е и Нидерландска работна група, която през 2011 г. представя насоки. Най-разпространена схема е облъчване на тумора и регионални лимфни басейни до 40 Gy и свърхдозирание в тумора с брахитерапия до 70 Gy. Прилагат се съвременни лапароскопски или роботизирани техники за *in situ* аплициране на Ir-192 в катетри.¹⁶ Най-голямото проучване на *Koning et al.* съобщава много висока 1-, 3- и 5-годишна ПБР – съотв. 91%, 80% и 75%, а ОП е съотв. 91%, 74% и 62%. Единствен фактор, който статистически значимо влияе върху локалния туморен контрол, е брахитерапията.¹⁷ В проучване на *Aluwini S, et al.* само 9.3% рецидивират и се нуждаят от спасителна РЦ, а 1.5% от пациентите нямат ефективна мехурна функция. Късни лъчеви реакции са ниски – 5.7% в пикочен мехур и 1% в рекум.¹⁸

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 1.** При пациенти с локализиран мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите не трябва да препоръчват дефинитивно лъчелечение като алтернатива на радикална цистектомия [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 4. Като метод за дефинитивно лъчелечение при мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да прилагат модулирано по интензитет лъчелечение, ръководено чрез образи, с цел снижение на късна токсичност в областта на пикочен мехур и чревен тракт [умерено качество на доказателства]. ■ RICO 5. При строго селектирани пациенти с локализиран мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат дефинитивно перкутанно облъчване със свръхдозирание чрез интерстициална брахитерапия, като алтернатива на радикална цистектомия (само в центрове с експертиза за брахитерапия) [високо качество на доказателства].
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 2. При пациенти с локализиран мускулно инвазивен карцином, противопоказани за лъчехимиотерапия, клиницистите биха могли да обсъждат дефинитивно лъчелечение [умерено качество на доказателства]. ■ RICO 3. При пациенти с медицински противопоказания за хирургия или за едновременно лъчехимиолечение клиницистите биха могли да прилагат дефинитивно лъчелечение като орган-съхраняващ подход [ниско качество на доказателства].
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Дефинитивно лъчелечение на пикочен мехур в дози 60-66 Gy следва да се извършва с високо технологични техники – модулирано по интензитет лъчелечение, ръководено чрез образи, водещо до ниска степен на късни радиационни ефекти в пикочен мехур (запазена функция) и чревен тракт. ■ Облъчване на лимфни басейни при cN0 трябва да се обсъжда във връзка с лъчеви реакции и коморбидност. Високи дози над 56-60 Gy в пикочен мехур и лимфни метастази трябва да се аплицират в малки обеми като свръхдозирание. Възможна техника е 55 Gy в 20 фракции с едновременно свръхдозирание в тумор. ■ Дефинитивно лъчелечение трябва да се обсъжда само при липса на хидронефроза и на <i>in situ</i> карциномен компонент.



■ **Съчетано перкутанно лъчелечение с интерстициална брахитерапия е бутиков метод с индикации при cT1–T3, cN0, pN0, cM0 и единичен тумор с диаметър ≤ 5 cm; относително противопоказание е локализация в мехурна шийка. Техниката изисква колаборация на уролози и лъчетерапевти и засега не е разработена в България.**

ЛИТЕРАТУРА

- Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002079
- Huddart RA, Hall E, Lewis E, al. Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): Reflections on why the spare trial closed. *BJU* 2010; 106 (6): 753-755
- James ND, Hussain SA, Jenkins P. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Engl J Med* 2012; 366: 1477-1488
- Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4912-4918
- Bladder cancer: diagnosis and management NICE guideline: 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations>
- Chung PW, RG Bristow, MF Milosevic, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25: 303
- Sondergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2014; 53: 1321
- Bahouth Z, Halachmi S, Moskovitz, et al. The role of hyperthermia as a treatment for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16: 189-198
- Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98 (1): 115-122
- Witjes JA, Bruins M, Comperat E, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2018. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf>
- Lutkenhaus LJ, RM van Os, A Bel, et al. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016; 11: 45
- Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994; 33: 397-402
- Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 34-43
- Bos M, Marmolejo R, Pieters B. Bladder preservation with brachytherapy compared to cystectomy for T1-T3 muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *J Contemp Brachyther* 2014; 6 (2): 191-199
- Mannion L, Van Hemelrijck M, Hughes S, et al. Is brachytherapy a viable treatment option for muscle-invasive bladder cancer? *BJU International* 2020; 125 (6): 780-791
- Pieters B, van der Steen-Banasik E, Smits G, et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017; 122 (3): 340-346
- Koning CC, Blank LE, Koedooder C. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol* 2012; 23: 2948-2953
- Aluwini S, van Rooij PH, Kirkels WJ. Bladder function preservation with brachytherapy, external beam radiation therapy, and limited surgery in bladder cancer patients: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol*

6.2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Камен Недев

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

PICO 1. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мухур (МИКПМ) с висок риск за локорегионален рецидив [стадий pT3-pT4 и/или pN1, и/или лимитирана лимфна дисекция (ЛД), и/или позитивна резекционна линия] след РЦ с разширена ЛД провеждане на следоперативно ЛЛ, сравнено с проследяване, подобрява ли локалния контрол?

PICO 2. При МИКПМ с висок риск за локорегионален рецидив (стадий pT3-pT4 и/или pN1, и/или лимитирана ЛД, и/или позитивна резекционна линия) след РЦ провеждане на следоперативна последователна химиотерапия (ХТ) и ЛЛ, сравнени със самостоятелна адювантна ХТ, подобрява ли локалния контрол?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА


PICO 1. Систематичен обзор на *Sargos P, et al.*¹, интерпретиращ ролята на следоперативно ЛЛ за снижение на риск от локорегионален рецидив, цитира рандомизирано проспективно проучване на *Zaghloul M, et al.*², демонстриращо сигнификантно значим принос от следоперативно ЛЛ при високорискови болни след РЦ както по отношение на преживяемост без болест (ПББ), така и на локален контрол. В проведено в Египет проучване 236 болни с pT3a-pT4a болест след РЦ са рандомизирани за наблюдение или ЛЛ; петгодишната ПББ в групата с адювантно ЛЛ е 44% срещу 25% в групата със самостоятелна

хирургия, а петгодишният локален контрол е респективно 93% срещу 50%.² Интерпретацията на тези резултати е предизвикателство поради факта за значително преваляване на плоскоклетъчна хистология на туморите в това проучване, както и нестандартни дозови режими, използвани в неговия дизайн. В ход са няколко рандомизирани проспективни проучвания за доказване на цитираните резултати и при популация с превес на преходноклетъчна хистология. В ръководството на NCCN се препоръчва прилагане на следоперативно ЛЛ при визираната високорискова група (категория 2B).

<p>PICO 2. Във фаза II рандомизирано проспективно проучване <i>Zaghloul M, et al.</i>³ доказват сигнификантен принос от прибавяне на следоперативно ЛЛ към адювантната ХТ по отношение на БРП. Сто и двадесет оперирани болни с висок риск (> pT3b или G3, или N+) са рандомизирани за 4 цикъла адювантна ХТ или „сандвич“ химио- и лъчеление.³ Добавянето на ЛЛ пока-</p>	<p>зало статистически значимо подобрене на двегодишната ПББ от 69% на 96%. Проучването демонстрира несигнификантна тенденция за подобрена двегодишна ПББ (68% срещу 56%) и обща преживяемост (71% срещу 60%). Подобно на друго проучване на този авторски колектив, половината от пациентите са с плоскоклетъчна хистология.</p>
--	--

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	<p>PICO 1. След радикална цистектомия за мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур с висок риск за локорегионален рецидив (стадий pT3/4 и/или pN1, и/или лимитирана лимфна дисекция, и/или позитивна резекционна линия) клиницистите трябва да предлагат провеждане на следоперативно лъчелечение с цел повишени локорегионален контрол и обща преживяемост [ниско качество на доказателства].</p>
СЛАБА	<p>PICO 2. След радикална цистектомия за мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур с висок риск за локорегионален рецидив (стадий pT3/4 и/или pN1, и/или лимитирана лимфна дисекция, и/или позитивна резекционна линия) клиницистите биха могли да преоръчат провеждане на следоперативна последователна химиотерапия и лъчелечение [ниско качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Следоперативно лъчелечение за тазови лимфни възли (със или без включване на ложе на пикочен мехур) включва 45-50.4 Gy, доставени с 1.8-2 Gy дневна доза за 4 до 5.5 седмици.</i> ■ <i>Създадени са международни препоръки за контуриране на ложето на пикочен мехур с препоръка за облъчване при позитивна резекционна линия.</i>
---	---



- **Модулирано по интензитет лъчелечение е метод на избор поради съществено редуциране на дози в критични здрави органи и вероятност за късни чревни последици.**
- **Следоперативно лъчелечение стартира обикновено 8-12 седмици след хирургия при възстановени пациенти с ECOG PS ≤ 2.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Sargos P, Baumann BC, Eapen L, et al. Risk factors for loco-regional recurrence after radical cystectomy of muscle-invasive bladder cancer: A systematic-review and framework for adjuvant radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 88
2. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 511
3. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: A randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018; 153: e174591
4. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of Consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 78
5. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: A randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018; 153: e174591
6. Baumann BC, Noa K, Wileyto EP, et al. Adjuvant radiation therapy for bladder cancer: A dosimetric comparison of techniques. *Med Dosim* 2015; 40: 372

6.3. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВНА БОЛЕСТ*Захари Захариев***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При локално рецидивиращ уротелен карцином (УК) самостоятелно лъчелечение (ЛЛ), сравнено с хирургия или тримодална терапия (ТМТ), демонстрира ли полза за туморен контрол?

PICO 2. При локално рецидивиращ УК прилагане на ЛЛ/повторно ЛЛ демонстрира ли онкологична полза за контрол на локални симптоми (болка или кървене)?

PICO 3. При изолирани локални рецидиви на УК екстракраниална радиохирургия (ЕРХ) демонстрира ли полза за туморен контрол и качество на живот?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Липсват систематичен анализ и рандомизирани проучвания за ефект на ЛЛ като самостоятелен метод за овладяване на локорегионални рецидиви. При тумори T1, третирани с интравезикална химиотерапия, не се препоръчва ЛЛ като алтернатива на радикална цистектомия (РЦ) или ТМТ [трансуретрална резекция (ТуТУР), лъчехимиолечение].^{1,2} В насоките на Американското и Европейското дружества по урология и радиационна онкология самостоятелно ЛЛ при рецидивна болест се препоръчва само в палиативен аспект, макар с радикални дози, ако са налице противопоказания за хирургия или добавяне на химиотерапия.^{1,2}

PICO 2. Липсват систематичен и/или метаанализ. Проучванията върху палиативно ЛЛ са ретроспективни и от края на 20. и началото на 21. век.³ ⁴ Препоръчва се ЛЛ като ефективен метод за контрол на болка и кървене. Прилага се хиперфракционирано ЛЛ в дози 10 x 3 Gy или 4 x 5 Gy в малки обеми за ограничаване на радиационни усложнения и подобряване на качеството на живот. Съвременни проучвания са насочени към по-добро идентифициране на рискови фактори за рецидив, гарантиращи оптимална селекция на кандидати за РЦЕ или орган-съхраняващ подход.⁴ С въвеждане на нови технологии за ЛЛ повторното облъчване след предшестваща ради-

ация кумулира данни, които са само клиничен опит на отделни центрове.⁵

РІСО 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. Съществуват единични ретроспективни проучвания за ЕРХ при локорегионални рецидиви

от УК⁷, както и при олигометастатична болест, повечето в рамките на поголеми проучвания с различни локализации (виж *Раздел 8.2*).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **РІСО 1.** За туморен контрол при локорегионален рецидив на уротелен карцином клиницистите не трябва да прилагат самостоятелно лъчелечение, като алтернатива на цистектомия или лъчехимиолечение [ниско качество на доказателства].
- **РІСО 2.** При локореагионален рецидив на уротелен карцином на пикочен мехур за контрол на симптоми болка и кървене клиницистите трябва да обсъждат самостоятелно палиативно лъчелечение и евентуално повторно облъчване [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

РІСО 3. При изолирани локални рецидиви на уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат екстракраниална радиохирургия с радикална цел, в зависимост от разположение до нормални органи и тъкани [много ниско качество на доказателства].



- *Палиативно лъчелечение при локален рецидив на уротелен карцином може да се провежда с различно качество на лъчение според толерантните дози на околните тъкани и органи, с различни режими на фракционирание според големина на рецидива и състоянието на пациента.*
- *Провеждане на екстракраниална радиохирургия с радикален ефект е уместно да се обсъжда в специализирани за този метод лъчелечебни центрове.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017; 198 (3): 552-559
2. EAU-ESMO Consensus Statements on the management of advanced and variant bladder cancer – An International Collaborative Multistakeholder Effort. *Eur Urol* 2019; 77 (2): 223-250
3. Fossa SD. Pelvic palliation radiotherapy of advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1379
4. Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW. Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 1-9
5. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. A novel risk stratification to predict local-regional failures in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 81-88
6. Kamran SA, LC Harshman, MS Bhagwat, et al. Characterization of efficacy and toxicity after high-dose pelvic reirradiation with palliative intent for genitourinary second malignant neoplasms or local recurrences after full-dose radiation therapy in the pelvis: A high-volume cancer center experience. *Advan Radiat Oncol* 2017; 2: 140-147
7. Maehata Y, Kuriyama K, Aoki S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized ureter transitional cell carcinoma: Three case reports case report. 2015; <https://doi.org/10.1155/2015/519897>

7 Комбинирани терапевтични подходи

7.1. ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ*Росица Кръстева, Захари Захариев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

PICO 1. При мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ) лъчехимиолечение (ЛХЛ), като част от тримодална терапия (ТМТ), представлява ли алтернатива на радикална цистектомия (РЦ) по отношение на туморен контрол, рецидиви, обща преживяемост (ОП) и качество на живот (КнЖ)?

PICO 2. При МИКПМ стадий cT2 с възможност за максимална радикална трансуретрална резекция (ТуТУР) избор на ТМЛ подобрява ли онкологичните резултати по отношение на локален туморен контрол и ОП?

PICO 3. При ТМТ за МИКПМ промяната на конвенционално фракциониране (една фракция дневно) с двукратно облъчване на ден подобрява ли онкологичните резултати?

PICO 4. При ТМТ за МИКПМ прилагане на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), ръководено чрез образи, сравнено с 3D-конформално лъчелечение (КАЛ), води ли до по-ниска късна гастроинтестинална и урогенитална токсичност?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Липсва директно рандомизирано проучване за сравняване на ТМЛ и РЦ. Изпитване SPARE, сравняващо РЦ, ЛЛ и химиотерапия (ХТ), е прекратено поради малък брой набрани болни, макар медицинската общественост на Обединеното кралство да потвърждава важността на

проблема за органосъхраняващ подход при МИКПМ.¹ В големи серии с дългосрочно проследяване е доказано, че РЦ е „златен стандарт“ при локализиран МИКПМ.^{2,3} От друга страна обаче, РЦ е свързана със значително нарушаване на КнЖ и висок процент следоперативна морбидност (67%) и смъртност (2.7%).⁴ Приема се, че ТМТ, представляваща максимална ТуТУР, последвана от ЛХЛ, понастоящем постига най-добри резултати от органосъхраняващите методи. За еквивалентността на двата метода са направени 7 систематични анализа с над 10000 болни и с противоречиви изводи.⁵⁻¹¹ Най-голям проблем на всички тях е сравняване на различни режими на едновременното ЛХЛ, прилагане на НХТ при някои проучвания, както и начинът на проследяване. Систематичен анализ на *Ploussard et al.* заключава, че ТМТ е възможна алтернатива на радикално лечение, но налага прецизна селекция на подходящи пациенти.⁵ Систематичен анализ на *Arcangeli et al.* отбелязва предимство на орган-съхраняващата стратегия при прилагане на НХТ, последвана от ТМТ.⁶ Анализ на *Garcia-Perdomo et al.* заключава, че липсва разлика в ОП между ТМТ и РЦ, но РЦ води до по-висока преживяемост без болест (ПББ).⁷ Систематични анализи на *Vashistha et al.* (с метаанализ)⁸ и *Fahmy et al.*⁹ върху общо 9000 болни показват, че няма разлика между двата метода. *WettsteinI et al.* критикува цитираните по-горе анализи по отношение на методология и прозрачност, тъй като те показват разнопосочни резултати.¹⁰ Авторите използват различна методология, оценява-

ща проучвания с висок и умерен риск от отклонение (RoB). Включени са 12 ретроспективни проучвания с болни, разделени според RoB в две групи: 5 в един център и 7 популационни проучвания. Общият брой пациенти, лекуваните в един център, са 160 с ТМТ и 190 с РЦ, като изводите от субгрупов анализ за ПББ са категорично в полза на ТМТ (HR 0.94 [0.51-1.72]). Във втората група отделно са оценени популационни проучвания с 1938 болни, лекувани с ТМТ, и 6391 – с РЦ, показващи категорична полза на последната по отношение на ПББ (HR 1.28-1.55). За показателя ОП проучванията в един център показват предимство на ТМТ, а популационните – на РЦ. Подробно се разискват софистични статистически критерии, демонстриращи слабости на систематичните анализи и тяхната сериозна зависимост от методологията. Като общ извод, анализът показва предимство на РЦ по отношение на резултатите. Прави впечатление обаче, че когато проучванията са извършени в екип с мултимодална насоченост, ТМТ демонстрира предимства в резултатите. Изводът е, че за ТМТ е необходима прецизна селекция на пациенти и експертен екип за успешното ѝ осъществяване.⁸ Сборен анализ на късна токсичност на 5 фаза II (RTOG 8802, 9506, 9706, 9906 и 0233) и едно фаза III (RTOG 8903) рандомизирани проучвания, включващи общо 468 пациенти, показват ниска степен на токсичност *степен 3* (5.7% генитоуринарна и 1.9% гастроинтестинална), липса на токсичност *степен 4-5* и свързана с нея смъртност.⁹

PICO 2. Систематични анализи визират идеалните критерии, при които ТМТ постига добри резултати по отношение на преживяемост без рецидив (ПБР) и ОП.⁵⁻¹⁰: стадий сТ2, унифокален тумор, без хидронефроза, без карцином *in situ* (CIS), с добра функция на пикочен мехур и видимо радикална ТуТУР. Като неидеални критерии се посочват: стадий сТ3а, множествен тумор, лоша функция или капацитет на пикочен мехур и нерадикална ТуТУР. Съвременните подходи за съхраняване на органа показват пълен туморен отговор 60-80%, 5-годишна ПБР – 60-70% и съхраняване на пикочен мехур в 40-45%. *Mak et al.* обобщават резултати от 5 фаза II (RTOG 8802, 9506, 9706, 9906, 0233) и едно фаза III (RTOG 8903) рандомизирани проучвания, включващи общо 468 пациенти; резултатите в продължение на две декади показват висока 5- и 10-годишна специфична онкологична преживяемост (СОП) съотв. 65% и 36%, 5- и 10-годишна ОП съотв. 57% и 36%, с 5-годишно запазване на пикочен мехур до 80%.⁹

PICO 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. Няколко фаза II проучвания сравняват конвенционално фракциониране с една фракция дневно с радиобиологично аргументираното двукратно облъчване на ден,

без да доказват предимство на хиперфракционираното облъчване. Към това се добавят и промени в химиотерапевтичните режими с *cisplatin* или *gemcitabine*.¹¹ Фаза II проучване NRG/RTOG 0712-A показва, че няма разлика между двата режима.¹² Опити за ескалиране на дозата до 67-70 Gy е изследвано при 2531 болни от National Cancer Database. Не се установява повишаване на 2-годишните резултати в ПБР и ОП в сравнение с пациенти, получили дози до 66 Gy, което се приема за стандартна максимална доза ($p = 0.25$).¹³

PICO 4. Липсват систематичен и/или метаанализ. Няколко проучвания отбелязват, че съвременните методи за лъчелечение в областта на таза, като МИЛЛ, водят до нисък процент късни лъчеви реакции (5%) в областта на гастроинтестиналната и урогениталната системи.¹²⁻¹⁵ Ранни радиационни ефекти, като диария, са минимални. В съвременната лъчетерапевтична практика като „златен стандарт“ в света не се прилага друга практика, освен МИЛЛ, контролирана с образи (IGRT), поради критичен радиационен толеранс на околни органи и тъкани в таза.¹⁶

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **PICO 1.** При мускулно инвазивен уротелен карцином на пикочен мехур, показан или контраиндициран за радикална цистектомия, клиницистите трябва да обсъждат като алтернатива органосъхраняваща тримодална терапия (радикална трансуретрална резекция на пикочен мехур, едновременно химиолъчелечение с последващо цистоскопско проследяване) [умерено качество на доказателства].
- **PICO 2.** За избор на тримодална терапия при мускулно инвазивен уротелен арцином на пикочен мехур клиницистите трябва да обсъждат следните критерии: малък тумор в стадий T2, без *in situ* компонента, без хидронефроза, без лимфогенни метастази, възможност за максимална радикална трансуретрална резекция на пикочен мехур с последващо цистоскопско проследяване, добра функция на пикочен мехур и добър пърформанс статус (до 2 по ECOG) [умерено качество на доказателства].
- **PICO 4.** Като метод за едновременно лъчехимиолечение в рамките на тримодална терапия клиницистите трябва да използват модулирано по интензитет лъчелечение, ръководено чрез образи, поради по-ниска късна токсичност в областта на пикочен мехур и чревен тракт [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 3. В рамките на тримодална терапия клиницистите биха могли да обсъждат хиперфракционирано пред конвенционално фракционирано лъчелечение [ниско качество на доказателства].



■ *Лъчелечение в общия терапевтичен алгоритъм на тримодална терапия следва да се прилага като: облъчване на целия пикочен мехур, със или без тазови лимфни басейни, с доза 39.6-50.4 Gy чрез конвенционално фракциониране (1.8-2.0 дневно). Облъчването на тазови лимфни басейни зависи от коморбидност на пациента и токсичност на едноръменното лъчехимиолечение. След добър ендоскопски отговор следва допълване на дозата до 66 Gy в тумор и лимфогенни метастази. Възможен избор е 55 Gy в 20 фракции с едновременно свърхдозирание в тумор. В България липсва опит с хиперфракционирано лъчелечение поради организационни трудности.*



- **Лъчелечение на мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур следва да се извършва с високо технологични методи – модулирано по интензитет лъчелечение, ръководено чрез образи, свързано с ниска степен на късни радиационни ефекти в пикочен мехур (запазена функция) и чревен тракт.**
- **За химиотерапия, комбинирана с лъчелечение, може да се използва *cisplatin* + *5-fluorouracil*, *cisplatin* + *paclitaxel*, *5-fluorouracil* + *mitomycine* или самостоятелна *cisplatin*.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Huddart E, Hall R, Lewis R, et al. Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): Reflections on why the spare trial closed. *BJUI* 2010; 106 (6): 753-755
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3): 666-675
3. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006; 176 (6 Pt 1): 2414-2422
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55 (1): 164-174
5. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66 (1): 120-137
6. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94 (1): 105-115
7. Garcia-Perdomo HA, Montes-Cardona CE, Guacheta M, et al. Muscle-invasive bladder cancer organ-preserving therapy: Systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018; 36 (12): 1997-2008
8. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, et al. Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97 (5): 1002-1020
9. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3801-3809
10. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017; 198 :552-559
11. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (1): 44-51
12. Sondergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2014; 53: 1321

13. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: Results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol* 2013; 63: 823-829
14. Lutkenhaus LJ, van Os RM, Bel A, et al. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol* 2016; 11: 45
15. Block AM, Korpics M, Martin B, Solanki AA. Intensity modulated radiation therapy in muscle-invasive bladder cancer: predictors of utilization and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol* 2017; 99: E215-E216
16. NCCN Guidelines Bladder Cancer Version 4.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder_blocks.pdf
17. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2018; 36 (2): 43-53

8 Най-добри поддържащи грижи

8

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

8.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Ася Консулова

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

PICO 1. Кои са основните симптоми, налагащи провеждане на най-добри поддържащи грижи (НДПГ-и) при пациенти с неизличим карцином?

PICO 2. Как трябва да се провежда оценка на симптоми и резултати от провеждани НДПГ-и при неизличима болест?

PICO 3. Какви нефармакологични интервенции водят до подобряване на карцином-свързана умора?

PICO 4. Какви фармакологични интервенции водят до подобряване на карцином-свързана умора?

PICO 5. Какви нефармакологични интервенции водят до подобряване на карциномна болка?

PICO 6. Каква е клиничната ефективност и безопасност на опиоидни агонисти (*oxycodone*, *morphine* или *hydromorphone* и трансдермални опиоиди) за контрол на карциномна болка?

PICO 7. Кои адювантни аналгетици, добавени към опиоиди, подобряват контрола на карциномна болка?

PICO 8. Приложение на канабиноиди притежава ли ефективност и безопасност, сравнима с *codeine*, за контрол на карциномна болка?

PICO 9. Какви са честотата на разпространеност и детерминантите на пробивна карциномна болка?

PICO 10. Каква е клиничната ефективност и рентабилност (цена-полза) на *erythropoetin alfa*, *erythropoetin beta* и *darbepoetin alfa* за контрол на карцином-свързана анемия?

PICO 11. Каква е клиничната ефективност на *megestrol acetate* и *medroxyprogesterone acetate* за контрол на синдром на карциномна анорексия-кахексия?

PICO 12. Кои интервенции са клинично ефективни за контрол на карцином-свързан лимфедем?

PICO 13. Кои интервенции са клинично ефективни за контрол на уринарна ретенция?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. Систематичен анализ при 26223 пациенти от 46 проучвания установява, че пет признака (умора, болка, липса на енергия, слабост и загуба на апетит) са най-чести симптоми, които се регистрират при > 50% от пациентите. Спонтанно споменавани от пациентите и изискващи най-често симптоматично лечение са болка, задух, гадене, повръщане, запек и кожни проблеми.¹

PICO 2. Систематичен анализ на проучвания установява, че оценката на симптоми трябва да се извършва самостоятелно и отделно, независимо дали се провежда активно противотуморно лечение, или не.² Друг систематичен анализ на 32 проучвания³ и последващи анализи⁴ установяват, че провеждани НДПП-и водят до по-добри резултати, ако се базират на данни от доказателствената медицина, а не на стандартно клинично поведение.

PICO 3. Метаанализ на 57 рандомизирани клинични проучвания, включващи 4621 пациенти, установява, че провеждането на физически упражнения или психосоциални интервенции води до подобряване на карцином-свързана умора, както и на чувство за жизненост и сила.⁵ Данни

от 16 рандомизирани клинични проучвания, включващи 1001 пациенти, установяват, че провеждане на физически упражнения статистически значимо намалява карцином-свързаната умора с умерена клинична значимост ($z = -4.41, p < 0.001$). Най-голям клиничен ефект има провеждане на мултимодални интервенции (комбинирани групи упражнения) и интервенции чрез ходене. В същия метаанализ върху 41 рандомизирани проучвания при 3620 пациента прилагането на различни психосоциални интервенции (когнитивно-поведенческа терапия и групи за споделяне и подкрепа) също достоверно намалява карцином-свързаната умора ($z = -9.62, p < 0.001$), но влиянието е слабо към умерено.⁵ Друг систематичен анализ, включващ 1164 пациенти от 16 проучвания, потвърждава полза от физически упражнения или психосоциални интервенции за контрол на карцином-свързана умора при авансирала онкологична болест.⁶

PICO 4. Метаанализ върху 5 рандомизирани плацебо-контролирани проучвания с комбинирани данни само за 426 пациенти установява, че при-

лагане на психостимулант *methylphenidate* (в постепенно покачващи се дози от 5 mg до 20 mg) може да подобри карцином-свързана умора (стандартизирана средна разлика -0.28; 95%CI -0.48 – -0.09, $p = 0.005$).⁷ Друг систематичен анализ върху различни медикаменти за контрол на карцином-свързана умора потвърждава ролята на *methylphenidate* и установява, че приложение на други фармакологични средства (*dexamphetamine*, *paroxetine* или *testosterone*, *L-carnitine*, *megestrol acetate*, *modafinil*, *methylphenidate*, *paroxetine*) не водят до значимо повлияване, но данните са от проучвания с много малък брой пациенти.⁸ Трети систематичен анализ на 8 проучвания с 2801 пациенти, при които е прилаган *erythropoietin* или *darbepoetin*, установява потенциална полза от приложение на хематопоетични растежни фактори, но поради значителен риск от странични реакции и усложнение не се препоръчват за контрол на карцином-свързана умора.^{8,9}

PICO 5. Систематичен и метаанализ на 12 рандомизирани проучвания, 3 от които са заслепени и плацебо-контролирани, оценява допълнителни и алтернативни медицински терапии за контрол на карциномна болка. Резултатите показват статистически значимо подобрене както на средна, така и на най-силна болка чрез различни интервенции, като акупунктура, перкутанна електрическа стимулация на нерви, поддържаща групова терапия, самохипноза и масажна терапия.¹⁰ Друг систематичен анализ върху 18 проучвания с 1499 пациенти потвърждава позитивно влияние от гореопи-

саните интервенции, добавяйки поддържаща психотерапия, визуализация и релаксация, както и масаж чрез лечебно докосване/рейки техника, като допълнителни нефармакологични възможности за краткосрочен контрол на карциномна болка.¹¹ Фокусиран върху акупунктура, систематичен анализ на 7 проучвания с 278 пациенти заключава, че методът няма достоверен ефект като допълнителен обезболяващ прием.¹² Четвърти систематичен анализ на 13 проучвания, 6 от които рандомизирани, съобщава за статистически значим позитивен ефект върху карциномна болка от практикуване на йога с трениран инструктор, но данните са от малък брой пациенти със значителна разлика в начин, интензитет и продължителност на приложение.¹³ Пети систематичен анализ на 21 публикации, включващ 5 интервенции (обучение на сестри и пациенти, рутинна оценка на болка като жизнен показател, одит на резултати за болка и обратна връзка с клиничен персонал, компютърни системи за подкрепа при вземане на решение и консултация със специалист по лечение на болка в специализирано отделение), показва, че независимо от професионалните познания и нагласи за степен и оценка, все още няма системна болнична намеса, която да доведе до подобрене в степента на контрол на болка.¹⁴ Шести систематичен и метаанализ на 21 проучвания с 3501 пациенти, използващ комбинирани данни от 19 рандомизирани проучвания, показва ясна, но умерена полза от образователни интервенции за пациента при карцином-свързана болка; не е

възможно да се определи оптимален вид експозиция или да се установи продължителността на ефекта, но насочените към пациенти образователни интервенции подобряват познанието и отношението към болка и обезболяване и намаляват интензивността им.¹⁰

РІСО 6. Метаанализ¹⁵ и два систематични анализа^{16, 17} установяват, че няма доказателства за значима разлика в аналгезията или нежеланите реакции между *oxycodone*, *morphine* или *hydromorphone* при пациенти с умерена или силна хронична карциномна болка. Друг систематичен анализ за приложение на *hydromorphone* при хронична болка, включващ данни от 11 изпитвания и 645 пациенти, съобщава за по-добра аналгезия чрез *hydromorphone* спрямо *morphine* (при сравнение за ефективност на mg).¹⁸ Трети систематичен и метаанализ на данни от 4 проучвания с 425 пациенти, сравняващ трансдермални опиоиди (*fentanyl* и *buprenorphine*) спрямо дългодействащ *morphine* при лечение на умерена до силна карциномна болка, не установява достоверни разлики за общи нежелани реакции, вкл. гастроинтестинални, общи неврологични, сънливост, хиповентилация и др.; приложението на трансдермални опиоиди предизвиква статистически по-малко запек (OR 0.38, $p < 0.001$) и е предпочитана форма за обезболяване от пациентите (OR 0.43, $p = 0.014$).¹⁹ Четвърти систематичен анализ за адекватност на обезболяващо лечение, включващ данни от 20 клинични проучвания, заключава, че 31.8% от пациентите все още не получават лекарства, пропорционални на

интензитет на болката, и този показател (като качество на обезболяване) е най-нисък в страни с ниско икономическо развитие.²⁰

РІСО 7. Систематичен анализ на 3 рандомизирани проучвания върху 215 пациенти, лекувани с опиоиди за хронична карциномна болка, при които венозно, подкожно или интратекално е добавен *ketamine* като адювант, показва, че последният намалява нуждите от *morphine* или други опиоиди за базисно обезболяване, както и за пробивна болка, снижавайки значимо интензивността на симптома, особено на най-силните му степени. Основни странични действия са психомиметични реакции (седация и халюцинации), както и брадикардия и сърдечен арест (рядко). Заключава се ефикасността от добавяне на *ketamine* като адювантно средство към опиоиди, вкл. при карциномна болка с невропатична компонента.²¹ Друг преглед на фармакологично лечение на карциномна болка заключава, че добавяне на адювантно лечение с *gabapentin*, *pregabalin*, *amitriptyline* или *duloxetine* при липса на адекватен контрол на карциномна болка е ефективно и при невропатична компонента на симптома. Нежелани реакции от централна нервна система са често срещани, но могат да бъдат редуцирани чрез внимателно титриране на дозата.²⁰

РІСО 8. Систематичен анализ интерпретира ефективност и безопасност на канабиноиди за контрол на карциномна болка върху данни от 5 рандомизирани изпитвания и 128 пациенти; изводът е, че перорален

tetrahydrocannabinol (THC) 10 mg има сходна ефективност с *codeine* 60 mg, а THC 20 mg е приблизително еквипотентен на 120 mg *codeine*. От друга страна, THC показва зависимост между доза и нежелани реакции, като честотата им при доза 10 mg е по-висока прямо *codeine* 60 или 120 mg. Канабиноидите не са по-ефективни от *codeine* за контрол на болка и имат депресивни ефекти върху централна нервна система, ограничаващи употребата им.²² Друг метаанализ на 5 рандомизирани проучвания с 1442 пациенти съобщава, че добавяне на канабиноиди (*nabiximol*, медицински канабис или THC:CBD) или плацебо при пациенти с неконтролирана от опиоиди карциномна болка има сходна ефективност, като канабиноидите предизвикват достоверно повече странични ефекти (световъртеж и сомнолентност).²³

PICO 9. Систематичен анализ на 19 рандомизирани изпитвания показва обща честота на пробивна карциномна болка до 59.2% (95%CI 58-60). Най-ниска е честотата в проучвания при пациенти, лекувани амбулаторно (39.9%), а най-висока – при пациенти, лекувани в хосписи (80.5%), независимо от възраст, степен на болка или разпространеност на метастатична болест.²⁴

PICO 10. Систематичен анализ за клинични ползи и рискове, свързани с лекарствени продукти, стимулиращи еритропоеза (ESA), *erythropoetin* и *darbepoetin*, при анемия, индуцирана от химиотерапия, включващ 40 про-

учвания с 21378 пациенти, показва сходна ефективност между двата лекарствени продукта.²⁵ Метаанализ на 10 проучвания върху 2228 пациенти отчита статистически значима полза от лечение със спрямо без ESA (RR 3.29; 95%CI 2.84-3.81). Приложение на ESA намалява нуждата от хемотрансфузии според анализ на 22 проучвания (HR 0.63; 95%CI 0.57-0.69). В метаанализ на 14 проучвания с 2967 пациенти не се отчита разлика в риска за смърт (HR 0.86; 95%CI 0.67-1.11). В друг метаанализ за безопасност при лечение с ESA, оценяващ риск от тромбоемболични инциденти (14 проучвания, n = 4013), артериална хипертония (9 изпитвания, n = 2032), тромбоцитопения и кръвоизлив (7 изпитвания, n = 1715) и сърбеж (6 изпитвания, n = 869), се отчита повишен риск от тромбоемболични събития (RR 1.46; 95%CI 1.07-1.99), артериална хипертония (RR 1.80, 95%CI 1.14-2.85) и сърбеж (RR 2.04; 95%CI 1.11-3.75). Лечение с ESA не е свързано с гърчове (RR 1.19; 95%CI 0.33-4.38) или тромбоцитопения и кръвоизлив (RR 0.93; 95%CI 0.65-1.34). По отношение на ефективност на разходи приложението на ESA може да се счита за рентабилно използване на ресурси и трябва да се препоръча като вариант за лечение на анемия, индуцирана от химиотерапия.²⁶ Трети систематичен анализ на 25 проучвания, сравняващ ефективност от краткочействащ *erythropoetin* и дългодействащ *darbepoetin*, съобщава, че пациенти с *darbepoetin* имат по-рядко нужда от покачване и по-често нужда от намаляване на лечебната доза в сравнение с краткочействащия

erythropoetin. Средната седмична доза на медикамент е с около 30% по-ниска при *darbepoetin*, със съотношение 1:280, при еднакви нива на ефективност.²⁷

PICO 11. Систематичен анализ на 15 рандомизирани изпитвания с над 2000 пациенти оценява ефект от приложение на прогестини за лечение на карциномна анорексия-кахексия. Доказват се ефекти от високодозови прогестини върху апетит и телесно тегло, като е налице статистически значимо предимство за подобрен апетит (OR 4.23; 95%CI 2.53-7.04). Ефектът на прогестини с висока доза върху телесното тегло също постига статистическа значимост (OR 2.66; 95%CI 1.80-3.92).²⁸ Втори систематичен анализ на 26 изпитвания с 3887 пациенти за приложение на *megestrol acetate* (MA) при синдром на карциномна анорексия-кахексия установява, че спрямо плацебо MA повишава апетита (RR 2.31; 95%CI 1.52-3.59), води до намаляване на тегло (RR 1.88; 95%CI 1.43-2.47) и подобрява качеството на живот (КнЖ), свързано със здравето (HRQOL) (RR 1.52; 95%CI 1.00-2.30).²⁹ Трети систематичен анализ на 17 изпитвания установява значима полза от MA спрямо плацебо по отношение на намаляване на тегло (RR 1.51; 95% CI 1.08 – 2.11), подобряване на КнЖ (RR 1.78; 95% CI 1.09-2.92) и подобрене на апетит (RR 2.19; 95% CI 1.41 – 3.40), при сходна честота на странични реакции. Систематичен анализ на 10 изпитвания за сравнение между различни дози MA

установява полза за подобрене на теглото от високи дози (RR 0.77; 95% CI 0.64 – 0.93), но не и за подобрене на КнЖ или апетит.³⁰

PICO 12. Систематичен анализ, интерпретиращ различни интервенции (затворен подкожен дренаж, ръчен лимфен дренаж, компресивна терапия, пълна деконгестивна терапия) в 11 публикации показва, че всички процедури са сравнително безопасни и могат да бъдат обсъждани и прилагани при отделни пациенти; всички проучвания са оценени с „ефективността не е установена“ поради ограничения в дизайн и размер на извадка.³¹ Втори систематичен анализ на 42 публикации за приложение на пълна деконгестивна терапия показва, че методът изглежда е ефективен за намаляване на лимфедем.³²

PICO 13. Липсват данни от анализи за поведение при уринарна ретенция при пациенти с карцином на пикочен мехур, но са налични такива за простатен карцином. Метаанализ върху използвани фармакологични средства (холинергични агенти, алфа-блокери, седативни медикаменти) докладва статистически значима корелация между интравезикално приложение на простагландин и ефективна микция (RR 3.07; 95%CI 1.22-7.72).³³ За подобрене на спонтанна микция сигнификантно предимство е налице и при приложение на холинергични медикаменти в комбинация със седативи, сравнено с плацебо (RR 1.39; 95%CI 1.07-1.82).

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 3. За нефармакологичен контрол на карцином-свързана умора клиницистите трябва да препоръчват провеждане на мултимодални физически упражнения и психосоциални интервенции, като когнитивно-поведенческа терапия и участие в групи за споделяне и подкрепа [високо качество на доказателства].
- PICO 4. За фармакологичен контрол на карцином-свързана умора клиницистите не трябва да прилагат хематопоеични растежни фактори [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. Не се препоръчва на клиницистите рутинно приложение на допълнителни и алтернативни медицински терапии за контрол на карциномна болка [ниско качество на доказателства].
- PICO 6. За контрол на карциномна болка клиницистите трябва да обсъждат приложение на *morphine* с незабавно освобождаване (IR); опиоиди с контролирано освобождаване трябва да се използват за продължителна терапия; трансдермални форми (*fentanyl/buprenorphine*) са ефективни при стабилна болка. При пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функции се препоръчва намаляване на дозата, по-дълъг интервал от време между дозите и проследяване на креатининов клирънс [високо качество на доказателства].
- PICO 7. За фармакологичен контрол на карциномна болка клиницистите трябва да добавят към опиоиди *ketamine* чрез постепенно бавно титриране на дозата [ниско качество на доказателства]. При карциномна болка, включително и с невропатична компонента, и недостатъчен отговор към опиоиди клиницистите трябва да обсъждат добавяне на адювантни аналгетици (*gabapentin, pregabalin, amitriptyline* или *duloxetine*) [умерено качество на доказателства].
- PICO 8. За контрол на хронична карциномна болка на клиницистите не се препоръчва добавяне на канабиноиди към опиоиди [високо качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 9. За контрол на пробивна карциномна болка клиницистите трябва да прилагат перорални опиоиди с незабавно освобождаване, представляващи 10-20% от общата дневна доза опиоиди; ректални супозитории с <i>acetaminophen</i> или опиоиди с незабавно освобождаване трябва да се използват, когато пероралният път не е възможен; при пробивна болка трябва да се обмислят алтернативни пътища на приложение [умерено качество на доказателства]. ■ PICO 10. При карцином-свързана анемия клиницистите трябва да прилагат еритропоеза-стимулиращи лекарства (<i>erythropoetin alfa</i>, <i>erythropoetin beta</i> или <i>darbepoetin alfa</i>); приложението трябва да започне при стойности на хемоглобин ≤ 100 g/L с прицелна стойност до 120 g/L [високо качество на доказателства]. ■ PICO 11. За контрол на синдром на карциномна анорексия-кахексия клиницистите трябва да прилагат <i>megestrol acetate</i> в доза ≥ 800 mg/ден [умерено качество на доказателства].
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> ■ PICO 1. Клиницистите биха могли да оценяват преобладаването на симптоми чрез въпросници [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 2. Клиницистите биха могли да прилагат най-добри поддържащи грижи, базирайки се на препоръки от доказателствената медицина, а не на стандартно клинично поведение [умерено качество на доказателства]. ■ PICO 4. За фармакологичен контрол на карцином-свързана умора клиницистите биха могли да назначават психостимуланти в постепенно покачващи се дози и само под експертен контрол и активно наблюдение. Ако се използва <i>methylphenidate</i>, употребата му трябва да се ограничи до случаи с напреднала болест или краткосрочно (до 8 седмици) при пациенти на активно лечение [ниско качество на доказателства]. ■ PICO 5. Клиницистите биха могли да обмислят консултация с медицински специалисти с експертиза за контрол на болка и симптоми или да назначават рутинно обучение на пациенти за подобряване на знанията за контрол на болка и обезболяване [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 12. За контрол на карцином-свързан лимфедем клиницистите биха могли да прилагат определени интервенции [ниско качество на доказателства].
- PICO 13. За фармакологичен контрол на следоперативна уринарна ретенция клиницистите биха могли да обсъждат приложение на холинергични медикаменти в комбинация със седативи [ниско качество на доказателства].



При назначаване на опиоиди трябва да се използва най-малко инвазивен път за въвеждане; по възможност трябва да се прилагат лекарствени формулировки с продължително освобождаване; трябва да се започва с едно лекарство в ниска доза, последвано от постепенно бавно титриране на дозата; трябва да има достатъчно голям интервал до включване на последващо лекарство, което да позволи оценка на ефекта; лечението трябва да бъде постоянно мониторирано и коригирано при необходимост с цел подобряване на ефикасността и ограничаване на поява на нежелани реакции; при недостатъчен ефект или възникване на нежелани събития може да се обмисли смяна на опиоида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34 (1): 94-104
2. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, et al. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol* 2012; 13 (2): 77-82
3. Cherny NI, Abernethy AP, Strasser F, et al. Improving the methodologic and ethical validity of best supportive care studies in oncology: Lessons from a systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27 (32): 5476-5486
4. Cullen M. "Best supportive care" has had its day. *Lancet Oncol* 2001; 2: 173-175
5. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008; 134 (5): 700-741
6. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of exercise interventions in patients with advanced cancer: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99 (12): 2595-2620
7. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41 (4): 7661-7676

8. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 30 (5): CD006788
9. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7 (7): CD006704
10. Bennett MI, Bagnall AM, José Closs S. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2009; 143 (3): 192-199
11. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, et al. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: A systematic review. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5457-5464
12. Lee H, Schmidt K, Ernst E. Acupuncture for the relief of cancer-related pain – A systematic review. *Eur J Pain* 2005; 9 (4): 437-444
13. Sharma M, Haider T, Knowlden AP. Yoga as an alternative and complementary treatment for cancer: A systematic review. *J Altern Complement Med* 2013; 19 (11): 870-875
14. Goldberg GR, Morrison RS. Pain management in hospitalized cancer patients: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1792-802
15. Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, et al. Oxycodone for cancer-related pain: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166 (8): 837-843
16. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25 (5): 454-470
17. Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD011108
18. Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (2): 169-178
19. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11 (3): 492-501
20. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care – Overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med J R Coll Physicians London* 2018; 18 (1): 17-22
21. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003351
22. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7303): 13-16
23. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, Boland JW. Cannabinoids for adult cancer-related pain: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2020; 10 (1): 14-24
24. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47 (1): 57-76
25. Ross SD, Elaine Allen I, Henry DH, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: A systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28 (6): 801-831
26. NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy (including review of TA142). NICE [Internet]. 2014; Available at: www.nice.org.uk/guidance/ta323/resources/erythropoiesisstimulating-agents-epoetin-and-darbepoetin-for-treating-anaemia-in-people-with-cancer-having-chemotherapy-including-review-of-ta142-82602485230021
27. Forbes CA, Worthy G, Harker J, et al. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: A systematic review. *Clin Ther* 2014; 36 (4): 594-610
28. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12 (3): 289-300

29. López AP, Roqué I Figuls M, Cuchi GU, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27 (4): 360-369
30. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28 (3): CD004310
31. Beck M, Wanchai A, Stewart BR, et al. Palliative care for cancer-related lymphedema: A systematic review. *J Palliat Med* 2012; 15 (7): 821-827
32. Lasinski BB, Thrift KMK, Squire DC, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM R* 2012; 4 (8): 580-60133.
33. Buckley BS, Lapitan MCM. Drugs for treatment of urinary retention after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (10): CD008023

8.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Еленко Попов, Татяна Хаджиева, Ася Консулова

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

PICO 1. Рутинно проследяване чрез образни изследвания след радикално хирургично лечение за уротелен карцином (УК) подобрява ли клиничните резултати, свързани с честота на безсимптомна олигометастатична болест (ОМБ)?

PICO 2. Дефинирането на състояние на ОМБ в биологичната прогресия на УК формира ли подгрупа, при която терапия, насочена към метастази (МНТ), може да постигне радикално излекуване и подобряване на обща (ОП) и карцином-специфична преживяемост (КСП)?

PICO 3. При ОМБ от УК провеждане на хирургична метастазектомия (МЕ), сравнена със спасителна химиотерапия (ХТ), демонстрира ли клинична полза по отношение на прогресия, ОП и КСП?

PICO 4. При ОМБ от УК провеждане на радикална цистектомия (РЦ), като част от мултимодална терапия, сравнена със спасителна ХТ, демонстрира ли клинична полза по отношение на прогресия, ОП, КСП и качество на живот (КнЖ)?

PICO 5. При ОМБ от УК на пикочен мехур (УКПМ), уретер или уретра екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) демонстрира ли клинична ефективност за контрол на единични метастази, метастатичен потенциал, КнЖ и радиационни усложнения?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Ретроспективен анализ на 479 пациенти с радикално хирургично резециран УК установява, че рутинно изследване чрез клиничен преглед и образни изследвания регистрира по-рано и по-често безсимптомна метастатична болест, което води до по-дълга ОП. Около 90% от рецидивите

се установяват в първа година след радикална хирургия.¹ Друг ретроспективен анализ на 1599 пациенти установява, че рутинно търсене на ранен безсимптомен рецидив чрез компютър-томография (КТ) води до откриване на безсимптомни рецидиви при болни в по-добро състояние, позво-

ляващо провеждане на по-ефективни системна ХТ и други терапевтични модалности (хирургия, лъчелечение), свързани с достоверно подобряване на 5- и 10-годишна ОП ($p < 0.0001$).² Систематичен и метаанализ на тези ретроспективни проучвания съобщава за статистически значимо снижение на смъртността при безсимптомен рецидив (RR 0.69; 95%CI 0.59-0.79).³

РІСО 2. Систематичен анализ показва съществена хетерогенност в публикации за аблативна метастаз-насочена терапия (МНТ) по отношение на брой пациенти, изследвани показатели и дефиниции.¹³ Понастоящем дефиницията на ОМБ се базира на консенсусни панелни решения, взети от различни организации и специалисти (уролози, онколози, лъчетерапевти).^{4,13} При липса на достоверни клинични данни за максимален брой на метастази и органи, дефиниращи ОМБ, както и на валидирани биомаркери, селектиращи ОМБ, консенсусът на лъчетерапевтичните организации ASTRO-ESTRO приема, че ОМБ е тази, при която МНТ осигурява клинично значими резултати.¹³ Липсва консенсус по отношение на максимален брой метастази или органи за ефективно системно лечение.⁴ Голям ретроспективен анализ установява, че 2-годишна КСП в група с дефинирана ОМБ е 53.3%, статистически по-висока от наблюдаваната при пациенти с метастатичен УК, които не изпълняват тези критерии (16.1%, $p < 0.001$).⁵ Мултивариационен анализ установява, че статус, различен от ОМБ ($p < 0.001$), липса на спасителна ХТ ($p < 0.001$) и неизвършване на МЕ ($p = 0.028$)

са независими прогностични предиктори за карцином-свързана смъртност (КСС). В подгрупа от 83 пациента, при които е приложена спасителна ХТ, 30 случая са дефинирани като ОМБ, а 2-годишната КСП е 55.0%, статистически значимо по-висока от тази при не-ОМБ (22.0%, $p = 0.005$). Наличие на не-ОМБ ($p = 0.009$) е единствен независим прогностичен предиктор за КСС в този клиничен сценарий.

РІСО 3. Систематичен и метаанализ на 17 проучвания с 412 пациенти оценява ролята на МЕ при пациенти с метастатичен УК.⁶ Най-чести локализации на метастази са бял дроб ($n = 181$), лимфни възли ($n = 118$), кости ($n = 21$) и черен дроб ($n = 16$), като при останалите 47 пациенти локализацията е дефинирана като "друга". Средното време до прогресия след МЕ е 14.25 месеца. Показателят за ОП от момента на МЕ варира от 2 до 60 месеца. Общ анализ на ОП от всички включени проучвания демонстрира подобрене в сравнение с пациенти без МЕ (HR 0.63; 95 CI 0.49–0.81). Метаанализът е качествен с изключително висока хетерогенност и риск от отклонение (RoB). Систематичен анализ на 28 проучвания оценява различни хирургични модалности за лечение при метастатичен УК.⁷ Най-често прилаган хирургичен метод е МЕ на белодробни лезии след ХТ ($n = 12$). При всички пациенти се откриват жизнени туморни клетки в белодробни метастази след резекцията им. Средната ОП при пациенти с белодробна МЕ е значимо по-висока спрямо тези без хирургия (42 срещу 10 месеца).

PICO 4. Систематичен анализ, включващ множество големи кохортни и популационни проучвания, проучва ролята на РЦ при пациенти със синхронни нодални метастази (сN+) или ОМБ при диагноза за мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ).⁸ Стандартният протокол в повечето проучвания е предоперативна ХТ с последваща РЦ. Средната КСП е 20 месеца, докато 5-годишна КСП се регистрира в 29.2%.


PICO 5. Налице са единични ретроспективни съобщения за ЕКРХ при ОМБ от УКПМ, уретер или уретра.^{9,10} Въз основа на систематичен обзор на литературата и Delphi консенсус е оформен съвместен документ на ASTRO и ESTRO за регистриране на 6 параметъра, описващи ОМБ: хистология, разпространение, време на поява, вид на лечение, основни показатели за ефект, влияние на технология на лечение. Формулирани са 16 клинични въпроса (PICO), въз основа на които е изведен консенсус от 100% до 88%. Основни становища с висока доказателствена стойност (въз основа на литературни данни и мнение на водещи световни експерти) са:

концепцията за ОМБ е независима от първичен тумор и хистология, както и от локализация на метастази; понастоящем липсват валидирани биомаркери, които да разграничават поли- и олигометастатична болест; няма биологични доказателства, ограничаващи максимален брой метастази и максимален размер на лезия за безопасна аблативна радиохирургия; различни методи за детекция на ОМБ включват КТ на цяло тяло, магнитно-резонансна томография (МРТ) на мозък, а PET/CT е препоръчителна с 91% консенсус. Критериите за оценка на ефекта от ЕКРХ се подреждат както следва: ОП, преживяемост без болест (ПББ) или преживяемост без прогресия (ПБП) – 100%; локална токсичност – 100%; качество на живот, цена, отлагане или забавяне на системно лечение, възможност за оставане на същата системна терапия – с намаляване на консенсуса от 80% до 91%; ЕКРХ е изискване само по себе си за ЛЛ на ОМБ – 92%; независимо от вариациите в литературата, за успешна аблация се аплицира биологично ефективна доза (BED) над 100 Gy при $\alpha\beta$ -10.¹¹

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- **PICO 1.** За подобряване на честотата на откриване на бессимптомна и олигометастатична болест клиницистите трябва да прилагат рутинно проследяване чрез образни изследвания през 3 месеца, поне през първата година след радикално хирургично лечение за уротелен карцином [ниско качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 2. При прогресия на уротелен карцином клиницистите трябва ясно да дефинират подгрупа пациенти с олигометастатично разпространение, показани за дефинитивно лечение чрез мултимодална терапия, насочена към метастази [много ниско умерено качество на доказателства]. ■ RICO 5. При олигометастатична болест от карцином на пикочен мехур, уретер или уретра клиницистите трябва да обсъждат екстракраниална радиохирургия с цел контрол или забавяне на метастатичния потенциал и добро качество на живот [умерено качество на доказателства].
<p>СЛАБА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 3. При олигометастатична болест от уротелен карцином клиницистите биха могли да обсъждат хирургична метастазектомия (със или без комбинация с пред- или следхирургична химиотерапия и радиохирургия) при избрани случаи, след преценка на отношение полза/риск [много ниско качество на доказателства]. ■ RICO 4. При олигометастатична болест от мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да обсъждат радикална цистектомия при избрани случаи, предимно с отговор от предхирургична химиотерапия [много ниско качество на доказателства].
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Олигометастатичната фаза на развитие при уротелен карцином предоставя допълнителен шанс за дефинитивно лечение. Важна е нейната прецизна клинична оценка, за да се избегне допълнителна смъртност от мултимодална терапия при пациенти, при които не може да се постигне трайно излекуване или подобрене на онкологичните резултати.</i> ■ <i>Комбинирането на функционални и морфологични образни методи подобрява значително диагностиката на олигометастатична болест. Валидирането на биомаркери биха подобрили диагностицирането и селектирането на случаи, подходящи за аблативно лечение.</i>



- След дефинитивно лечение на олигометастатична болест трябва да се провежда системно лечение с имуноterapia или химиотерапия.
- Екстракраниална радиохирургия е метод на избор за ефективно лъчелечение при олигометастатичен карцином на пикочен мехур, уретер или уретра, независимо от хистологичен вариант, локализация (костни, белодробни, мекотъканни, лимфни и др.), с размер, позволяващ безопасна аблативна доза. Прилагането ѝ става само с модулирано по интензитет лъчелечение, контролирано с образи, големи фракции според органи под риск около метастазата, с минимална биологично ефективна доза BED 100 Gy при $\alpha\beta - 10$. Извършва се със специализиран линеен ускорител, томотерапия или кибер нож – апаратура, налична в България. Мозъчните метастази при олигометастатичен карцином на пикочен мехур са редки и подлежат на лечение, както при другите нозологии – операция и/или краниална радиохирургия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol* 2010; 58 (4): 486-494
2. Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol* 2011; 186 (5): 1796-1802
3. Stewart-Merrill SB, Alahdab F, Benkhadra K, et al. Oncologic surveillance in bladder cancer following radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016; 34 (5): 13-21
4. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the management of advanced and variant bladder cancer – An International Collaborative Multistakeholder Effort¹: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol* 2020; 77 (2): 223-250
5. Ogihara K, Kikuchi E, Watanabe K, et al. Can urologists introduce the concept of “oligometastasis” for metastatic bladder cancer after total cystectomy? *Oncotarget* 2017; 8 (67): 111819-11135
6. Patel V, Lorduy AC, Stern A, et al. Survival after metastasectomy for metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Bl Cancer* 2017; 3 (2): 121-132
7. Abufaraj M, Dalbagni G, Daneshmand S, et al. The role of surgery in metastatic bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2018; 73 (4):5 43-557
8. Li R, Metcalfe M, Kukreja J, Navai N. Role of radical cystectomy in non-organ confined bladder cancer: A systematic review. *Bladder Cancer* 2018; 4 (1): 31-40

9. Ogihara K, Kikuchi E, Watanabe K, et al. Can urologists introduce the concept of “oligometastasis” for metastatic bladder cancer after total cystectomy? *Oncotarget* 2017; 8 (67): 111819-11135
10. Stewart-Merrill SB, Alahdab F, Benkhadra K, et al. Oncologic surveillance in bladder cancer following radical cystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2016; 34 (5): 13-21
11. Lederman AJ , Loksen M, Lowinger T, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. European Association of Urology 2018. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf>
12. Lederman AJ, Loksen M, Lowinger T, et al. Metastatic bladder neoplasms treated with stereotactic body radiosurgery *J Clin Oncol* 2016; 34 (2_suppl.): 397
13. Lievens Y, M Guckenberger, D Gomez, et al. Definition of oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO Consensus Document 2-3 <https://www.semanticscholar.org/paper/Definition-of-Oligometastatic-Disease-from-a-%3A-1-an-Lievens-Guckenberger/09b2e75d567490c6010d11eec7ce3187418e25a2>

8.3. КОНТРОЛ НА ПСИХОСОЦИАЛЕН ДИСТРЕС

Велислава Донкина, Екатерина Виткова

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

PICO 1. При пациенти с уротелен карцином на пикочен мехур (УКПМ) преди и след терапия каква е очакваната честота на депресия и тревожност?

PICO 2. При пациенти с мускулно инвазивен КПМ (МИКПМ), третирани с химиотерапия и лъчелечение, кои симптоми корелират с качество на живот (КнЖ)?

PICO 3. При пациенти с УКПМ кои са оптимални психометрични свойства на инструментите, използвани за скриниране на емоционален дистрес?

PICO 4. При пациенти с УКПМ, третирани с радикална цистектомия (РЦ), пред- и следоперативни упражнения и психосоциална рехабилитация демонстрират ли ефективност върху КнЖ, персонални ежедневни дейности, мускулна сила, депресия, тревожност и умора?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. При диагностициране на карцином, в частност уротелен, данни от систематичен анализ показват сигнификантно повишаване на депресивни и тревожни състояния при пациентите, дори без наличие на изявиени болкови симптоми.¹ Четири проучвания демонстрират снижение на депресията след РЦ съотв. на 1-ви, 6-и и 12-и месец. Обратно, две проучвания не показват достоверна разлика в депресията между изходно ниво и проследяване. Четири проучвания, изследващи тревожност, съобщават за леко намаляване на оценката в сравнение с изходно ниво.

Седем допълнителни проучвания съобщават за разпространение на депресия и тревожност сред пациенти с КПМ в определен момент от време и в различни страни (Швеция, Италия, Гърция, САЩ, Китай и Испания). Честотата на депресия преди лечение варира от 5.7% до 23.1%, а след лечение – от 4.7% до 78%. Честотата на тревожност след лечение варира от 12.5% до 71.3%.

PICO 2. Систематичен анализ, фокусиран върху КнЖ при пациенти с МИКПМ, показва драматична руптура в този показател при пациенти,

третиран с химиотерапия и лъчелечение.² Дължи се на усещането им за възприятието на околните за тяхната способност да водят нормален живот. С въпросник PRO-CTCAE най-силни корелации за КнЖ демонстрират симптомите тревожност и емоционална функция ($rs -0.603, p < 0.0001$), концентрация и когнитивна функция ($rs -0.704, p < 0.0001$), обезсърчение и емоционална функция ($rs -0.659, p < 0.0001$), умора и двигателна функция ($rs -0.659, p < 0.0001$), тъга и емоционална функция ($rs -0.711, p < 0.0001$).

РІСО 3. В един систематичен анализ са интерпретирани 106 валидиращи проучвания, описващи 33 скриниращи инструменти.³ При свърхксите инструменти (съдържащи 1 до 4 елемента) т.нар. Комбиниран въпросник за депресия (CDQ) функционира най-добре при пациенти, получаващи палиативни грижи. При кратките инструменти (съдържащи 5 до 20 елемента) Скала на Центъра за епидемиологични изследвания на депресия и Болнична скала за тревожност и депресия демонстрират адекватни психометрични свойства. При дългите инструменти (съдържащи 21-50 елемента) на всички критерии за оценка отговарят Списък с депресията на Beck и Общ здравен въпросник-28. За рутинен скрининг могат да бъдат препоръчани още Психосоциален раков скрининг, Въпросник за стрес при ракови пациенти и Ротердамски контролен списък на симптоми. Освен това могат да се обмислят и други мерки за специфични ин-

дикации или видове заболявания. Авторите заключават, че някои мерки, особено новоразработени карцином-специфични скали, изискват допълнително валидиране преди да могат да бъдат препоръчани. Друг систематичен анализ изследва ефективността на стратегиите за осигуряването от страна на клиницистите на скрининг за психосоциален дистрес и рутинно насочване на пациенти с карцином.⁴ Хетерогенността в различните проучвания изключва количествена оценка чрез метаанализ и показателите за качество на доказателствата са много ниски.

РІСО 4. При пациенти с УКПМ, третирани с РЦ, пред- и следоперативните упражнения и психосоциалната рехабилитация демонстрират редуциране на усещането за депресивност и умора. В систематичен анализ на 5 рандомизирани (три упражнения и две психосоциални проучвания) и едно нерандомизирано психосоциално проучване върху 317 пациенти с КПМ се откриват положителни ефекти от упражнения за физическа годност, някои домейни, свързани с КнЖ, лични ежедневни дейности и мускулна сила.⁵ Психосоциалните интервенции демонстрират положителни ефекти върху тревожност, умора, депресия, високо КнЖ и посттравматичен растеж. Оценката на качеството показва силна хетерогенност. Авторите заключават, че доказателствата за ефективност на упражнения при КПМ са много ограничени, още повече – за психосоциални интервенции.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. Пациенти с новодиагностициран уротелен карцином трябва да бъдат насочвани от клиницистите за скрининг и контрол на тревожност и депресия [ниско качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти с мускулно инвазивен карцином на пикочен мехур след химиотерапия и лъчелечение клиницистите трябва да оценяват качество на живот с цел ранен контрол на емоционална дисфункция (обезсърчение, страх, тъга, умора, нарушени концентрация и когнитивни функции) [ниско качество на доказателства].
- PICO 3. За скрининг на депресия при пациенти с уротелен карцином клиницистите трябва да използват валидирани (свърхкратки или дълги) въпросници (CDQ, Списък за депресия на *Beck* и др.) [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

PICO 4. За следоперативна психосоциална рехабилитация клиницистите биха могли да обсъждат упражнения за физическа годност, за мускулна сила, персонални дневни дейности и др. [много ниско качество на доказателства].



- *Клиницистите трябва да насочват пациенти за провеждане на психологичен скрининг или интервю още преди консултация с лекуващия лекар. Активна екипна работа между лекар и психолог подпомага правилното разпознаване на емоционалните аспекти на поведението на пациента.*
- *Техники като активно слушане, преобладаването на отворени въпроси и емоционални изрази пред високо професионален език, съответността и автентичността в отговорите, адресирани към пациента, както и т.нар. пациент-центриран стил се идентифицират като подпомагащи и тяхното прилагане може да повлияе емоционалното благосъстояние на пациентите.*
- *На онкологичния пациент или на неговите близки трябва да се предлага насочване към психотерапия.*
- *На медицинските екипи трябва да се прилагат редовни обучения, повишаващи информираността в сферата на психоаналитичната психосоматика, отворени групови формати за дискусия и обучения в терапевтични умения, които подпомагат адекватно партниране между лекари и пациенти.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Vartolomei L, Ferro M, Mirone V, et al. Systematic review: Depression and anxiety prevalence in bladder cancer patients. *Bladder Cancer* 2018; 4 (3): 319-326
2. Taarnhoj GA, Johansen C, Lindberg H, et al. Patient reported symptoms associated with quality of life during chemo- or immunotherapy for bladder cancer patients with advanced disease. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 9 (9): 3078-3087
3. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: A systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (21): 1464-1488
4. McCarter K, Britton B, Baker AL, et al. *Interventions to improve screening and appropriate referral of patients with cancer for psychosocial distress: Systematic review. BMJ Open* 2018; 8: e017959
5. Rammant E, Decaestecker K, Bultijnck R, et al. A systematic review of exercise and psychosocial rehabilitation interventions to improve health-related outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Clin Rehabil* 2018; 32 (5): 594-606

9 Последващо наблюдение

9

ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

9.1. СТРАТИФИКАЦИЯ НА РИСКА

Радослав Мангалджиев

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

PICO 1. Кои са рисковите стратификационни групи при мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур (МНИКПМ)?

PICO 2. Какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти с МНКПМ?

PICO 2.1. Какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти с нисък риск и МНИКПМ?

PICO 2.2. Какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти с междинен риск и МНИКПМ?

PICO 2.3. Какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти с висок риск и МНИКПМ?

PICO 2.4. Какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти след радикална цистектомия (РЦ) по повод МНИКПМ?

PICO 3. Кои са рисковите групи и какъв е алгоритъмът за проследяване на пациенти с мускулно инвазивен уротелен карцином (МИУК)?

PICO 4. При високорисков МИКПМ циркулираща туморна ДНК има ли роля за стратификация на риск и поведение?

PICO 5. При УК съществуват ли валидирани прогностични фактори за изчисляване на вероятност за рецидив или прогресия?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

PICO 1. На *Табл. 1* са представени рискови стратификационни групи на при МНКПМ според AUA.¹

Нисък риск	Междинен риск	Висок риск
<ul style="list-style-type: none"> ■ Нискостепенен (LG) солитарен T_a ≤ 3 cm ■ Папиларна уротелна неоплазма с нисък ■ малигнен потенциал 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Рецидив в рамките на 1 година, LG T_a ■ Солитарен LG T_a > 3 cm ■ LG T_a, мултифокален ■ Високостепенен (HG) T_a ≤ 3 cm ■ LG T₁ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Високостепенен (HG) T₁ ■ Всеки рецидив, HG T_a ■ HG T_a > 3 cm (или мултифокален) ■ Всеки карцином in situ (CIS) ■ Всеки BCG неуспех при HG пациенти ■ Всеки хистологичен вариант ■ Всяка лимфоваскуларна инвазия ■ Всяко HG въвличане на простатна уретра

Липсва единен план за проследяване на всички пациенти. Следващите таблици (*Табл. 2-7*) предоставят насоки и трябва да бъдат модифицирани за всеки отделен пациент въз основа на локализация, туморна биология и продължителност на лечение. Преоценка на активността на болестта трябва да се извършва при пациенти с нови или влошаващи се симптоми, независимо от интервал на време от предишни изследвания. Необходимо е допълнително проучване, за да се определи оптималната продължителност на проследяване.

РІСО 2. Препоръките на Европейска асоциация по урология (EAU) за проследяване за МНИКПМ (Ta, T1 и карцином *in situ*) са представени на *Табл. 2.*

Обобщение на доказателства	Ниво на доказателственост
Първа цистоскопия след трансуретрална резекция (ТУТУР) на пикочен мехур на 3 месеца е важен прогностичен индикатор за рецидив и прогресия	1a
Рискът от рецидив на горни пикочни пътища (ГПП) се повишава при пациенти с множествени и/или високорискови тумори	3
Препоръки	Степен на препоръчителност
Базово проследяване на тумори Ta, T1 и карцином <i>in situ</i> (CIS) с редовна цистоскопия	Силна
Пациенти с нискорискови тумори Ta трябва да провеждат цистоскопия на 3 месеца. При отрицателна находка се препоръчва последваща цистоскопия 9 месеца по-късно, а след това – годишно в продължение на 5 години	Слаба
Пациенти с високорискови тумори трябва да провеждат цистоскопия и уринарна цитология. При отрицателен резултат последващи цистоскопия и цитология трябва да се повтарят на всеки 3 месеца за период от 2 години и след това – на всеки 6 месеца до 5 години, а след това – ежегодно	Слаба
Пациенти с тумор с междинен риск Ta трябва да имат индивидуализирана схема за проследяване	Слаба
За високорискови тумори се препоръчва редовно (годишно) образно изследване на ГПП (компютър-томографска (КТ) интравенозна урография)	Слаба
Ендоскопия под анестезия и биопсии на пикочен мехур трябва да се извършва, когато амбулаторна цистоскопия показва подозрителни находки или ако уринарната цитология е положителна	Силна
По време на проследяване при пациенти с положителна цитология и невидим тумор в пикочен мехур се препоръчват картографски биопсии или rDD-навигирана биопсия (ако има оборудване) и се препоръчва изследване за екстравезикално разпространение (КТ-урография, биопсия на простатна уретра)	Силна
При пациенти, първоначално диагностицирани с тумор Ta LG/G1-2 на пикочен мехур, използвайте ултразвук на пикочен мехур по време на наблюдение в случай, че цистоскопия не е възможна или се отказва от пациента	Слаба

На Табл. 3 са представени обобщение на доказателства и насоки за проследяване при тумори на ГПП.

Обобщение на доказателствата	Ниво на доказателственост
Проследяването е по-често и по-стриктно при пациенти, които са претърпели бъбрек-съхраняващо лечение в сравнение с радикална нефректомия	3
Препоръки	Степен на препоръчителност
След радикална нефректомия	
<i>Нискорискови тумори</i>	
Извършване на цистоскопия на 3 месеца. Ако е отрицателна, последваща цистоскопия на 9 месеца по-късно и след това – ежегодно в продължение на 5 години	Слаба
<i>Високорискови тумори</i>	
Извършване на цистоскопия и уринарна цитология на период от 3 месеца. Ако са отрицателни, повторете последващата цистоскопия и цитология на всеки 3 месеца за период от 2 години и след това – на всеки 6 месеца до 5 години, а след това – ежегодно	Слаба
Извършване на КТ-урография и КТ на гръден кош на всеки 6 месеца в продължение на 2 години, а след това – ежегодно	Слаба
След бъбрек-съхраняваща операция	
<i>Нискорискови тумори</i>	
Извършване на цистоскопия и КТ-урография на 3 и 6 месеца, а след това – годишно в продължение на 5 години	Слаба
Извършвайте уретероскопия на 3 месеца	Слаба
<i>Високорискови тумори</i>	
Извършване на цистоскопия, уринарна цитология, КТ-урография и КТ на гръден кош на 3 и 6 месеца, а след това – ежегодно	Слаба
Извършвайте уретероскопия и уринарна цитология на 3 и 6 месеца	Слаба

PICO 2.1. На Табл. 4 е представен алгоритъм за проследяване на пациенти с нисък риск МНИКПМ според АUA.

Тест	Година						
	1	2	3	4	5	5-10	> 10
Цитоскопия	3, 12		Годишно			Ако е клинично показано	
КТ или МРТ на корем и малък таз	Изображения на изходно ниво		Ако е клинично показано				
Кръвни тестове	Не се препоръчват						
Уринен тест	Не се препоръчват						

PICO 2.2. На Табл. 5 е представен алгоритъм за проследяване на пациенти с междинен риск МНИКПМ според АUA.

Тест	Година						
	1	2	3	4	5	5-10	> 10
Цистоскопия	3, 6, 12 месец		На 6 месеца	Годишно		Ако е клинично показано	
Обазно изследване на корем и малък таз	Изображения на изходно ниво		Ако е клинично показано				
Кръвен тест	Не се препоръчват						
Уринен тест	Цитология на урина на 3, 6, 12 месец	Цитология на урина на всеки 6 месеца	Годишно			Ако е клинично показано	

РІСО 2.3. На Табл. 6 е представен алгоритъм за проследяване на пациенти с висок риск МНИКПМ според АУА.

Тест	Година						
	1	2	3	4	5	5–10	>10
Цистоскопия	На 3 месеца		На 6 месеца		Годишно		Ако е клинично показано
Обазно изследване на горен тракт	Изображения на изходно ниво и на 12 месеца,		На 1–2 години				Ако е клинично показано
Обазно изследване на корем и малък таз	Изходно изображение		Ако е клинично показано				
Кръвен тест	Не се препоръчва						
Уринен тест	Цитология на урината на всеки 3 месеца Преценка за уротелни туморни маркери на урина		Цитология на урина на всеки 6 месеца			Годишно	Ако е клинично показано

РІСО 2.4. На Табл. 7 е представен алгоритъм за проследяване на пациенти след цистектомия по повод МНКПМ по АUA.

Тест	Година						
	1	2	3	4	5	5-10	> 10
Цистоскопия	Не се препоръчва						
Образни изследвания	КТ или МРУ (изображение на ГПП + аксиално изобразяване на корем/таз) при 3 и 12 месеца		КТ или МРУ (изображение на ГПП + аксиално изобразяване на корем/таз) годишно			Бъбречна ехография годишно	Ако е клинично показано
Кръвни тестове	<ul style="list-style-type: none"> ■ Изследване на бъбречна (електролити и креатинин) и ченодробна функция (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза, билирубин) на 3-6 месеца ■ ПКК и БХ на всеки 3-6 месеца, ако е провеждана химиотерапия 		<ul style="list-style-type: none"> ■ Изследване на бъбречна (електролити, креатинин) и чернодробна функция (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза, билирубин) годишно ■ В12 годишно 			В ₁₂ годишно	
Уринен тест	Цитология на урина всеки 6-12 месеца; помислете за цитология на уретра всеки 6-12 месеца		Цитология на урина е клинично показана Уретрална цитология, ако е клинично показан				

Легенда: ПКК* – пълна кравна картина, БХ – биохимия КТ – компютърна томография, МРУ – магнитнорезонансна урография

РІСО 3. Проследяване на пациенти с МИКПМ се осъществява в следните направления: за локални, далечни и уретрални рецидиви, за карциноми на ГПП и проследяване на функционални резултати и усложнения. Локален рецидив се явява в меките тъкани на хирургичното място или в лимфни възли. Съвременната РЦ демонстрира 5-15% вероятност от тазов рецидив, който обикновено се проявява през първите 24 месеца, най-често в рамките на 6

до 18 месеца след операция. Късни рецидиви обаче могат да се появят до 5 години след РЦ. Описани рискови фактори са патологичен стадий, лимфни възли, положителни резекционни граници, степен на лимфна дисекция и периперативна химиотерапия.² Далечен рецидив се наблюдава до 50% от пациенти, лекувани с РЦ. Както при локален рецидив, рискови фактори са патологичен стадий и засягане на лимфни възли.³ Системни рецидиви са

по-чести при локално авансирала болест (pT3/4), вариращи от 32% до 62%, и при пациенти със засягане на лимфни възли (52-70%).⁴ Най-вероятни места за далечен рецидив са лимфни възли, бели дробове, черен дроб и кости. Около 90% от далечните рецидиви се появяват в рамките на първите 3 години след РЦ, главно през първите 2 години, въпреки че късните рецидиви са описани след повече от 10 години. След РЦ честотата на нови тумори на уретра е 4.4% (1.3-13.7%). Рискови фактори за вторични уретрални тумори са злокачествени тумори на простатна уретра/простата и шийка на пикочен мехур (при жени). Ортопичният пикочен мехур е свързан със значимо по-нисък риск от тумори на уретра след РЦ (OR 0.44).⁵ Има ограничени данни и съгласие относно проследяване на уретра, като някои автори препоръчват рутинно наблюдение с уретрален смив и уринарна цитология, а други се съмняват в необходимостта от рутинно уретрално наблюдение. Въпреки това, има достоверно предимство за обща преживяемост (ОП) при мъже с рецидив на уретра, диагностициран безсимптомно, спрямо симптоматично, така че проследяване на мъжка уретра е показано при пациенти с риск от рецидив.⁶

Уротелни карциноми на ГПП (УКГПП) се срещат в 4-10% от случаите и представляват най-чести места на късен рецидив (тригодишна преживяемост без рецидив след РЦ).⁷ Медианата на ОП е 10-55 месеца, а 60-67% от пациентите умират от метастатична болест. Метаанализ установява, че 38% от рецидивите на УКГПП са диагностицирани чрез последващи изследвания,

докато в останалите 62% диагнозата се основава на симптоми. Когато се използва уринарна цитология, процентът на първично откриване е 7% срещу 29.6% при използване на образни изследвания. Метаанализът заключава, че пациенти с неинвазивен карцином са два пъти по-склонни да имат УКГПП, отколкото тези с инвазивна болест.⁸ Мултифокалност увеличава риска от рецидив три пъти, докато положителни резекционни граници на уретер или уретра увеличават риска със седем пъти. Радикалната нефроуретеректомия (НУЕ) може да удължи преживяемостта.⁹

Подходящият график за мониторинг за болестта трябва да се основава на естествения период за рецидив, вероятност и място на рецидив, функционален мониторинг след деривация на урина и потенциални налични възможности за лечение.¹⁰ Разработени и утвърдени са номограми за проследяване след РЦ, но по-широката им употреба не може да се препоръча, докато не станат достъпни допълнителни данни.^{11, 12} Настоящите протоколи за наблюдение се основават на модели на повторение, изготвени само от ретроспективни проучвания. Комбинирането на тези данни не е възможно, тъй като повечето проучвания използват различни схеми за проследяване и техники за изобразяване. Освен това, съобщенията за безсимптомни рецидиви, диагностицирани по време на рутинно проследяване, както и резултатите от ретроспективни изследвания, са противоречиви. В серия от 1270 пациенти с РЦ не са наблюдавани различия в ОП между безсимптомни и симптоматични рецидиви.¹³ Обратно, в друга серия от 479 пациенти случаите с рецидиви,

открити по време на рутинно проследяване (особено в бели дробове), и с вторични уротелиални тумори имат малко по-голяма вероятност за оцеляване.¹⁴ В мултивариационен анализ симптоматични пациенти при рецидив са с 60% по-висок риск от смърт в сравнение с безсимптомни болни.^{15, 16}

Въпреки ниското ниво на доказателственост, предложени са някои схеми за проследяване. Препоръките включват КТ (на всеки 6 месеца) до 3-та година, последвана от ежегодни изследвания.¹⁷ Пациенти с мултифокална болест, МНИКПМ със CIS или положителни уретерални граници са изложени на по-висок риск от УКГПП, който може да се развие късно (над 3 години). В тези случаи наблюдение на ГПП е задължително по време на проследяване.¹⁸ Времето за спиране на проследяване не е добре известно и е предложен риск-адаптиран алгоритъм въз основа на взаимодействие между риск от рецидив и паралелни здравни фактори, което може да доведе до индивидуални препоръки и да увеличи откриването на рецидиви. Пациенти в напреднала възраст и с много нисък риск (МНИКПМ или pT0) показват по-висок риск от смъртност от друга причина в сравнение с нивото на риск от рецидиви на УКПМ. От друга страна, пациенти с локално авансирала болест или засягане на лимфни възли са изложени на по-висок риск от рецидив при 20-годишно проследяване.¹⁹ Този модел обаче не е валидиран и не включва няколко рискови фактора, свързани със смъртност извън УКПМ. Освен това трябва да се вземе предвид прогностичната стойност на различните места на рецидиви.²⁰

Освен от онкологично наблюдение, пациентите с уринарни отклонения се нуждаят от функционално проследяване. Усложнения, свързани с уринарни отклонения, се откриват при 45% от пациентите през първите 5 години на проследяване; този процент надвишава 54% след 15-годишно проследяване.²¹ Функционалните усложнения включват: дефицит на витамин В₁₂, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречна функция, пикочни инфекции, уролитиаза, стеноза на уретеро-чревна анастомоза, стомашни усложнения при пациенти с илеална задръжка. Описан е и 21% повишен риск от фрактури от хронична метаболитна ацидоза и последваща дългосрочна костна загуба.²⁰ Накратко, понастоящем липсва консенсус относно най-добра стратегия за проследяване и се предлага алгоритъм за проследяване, базиран на литература.²²

РІСО 4. В нерандомизирано проспективно проучване на 68 пациенти с локално авансирал УКПМ са изследвани специфични соматични мутации, идентифицирани чрез разширено геномно секвениране на циркулираща туморна ДНК (цтДНК).²³ Плазмени проби (n = 656) се доставят при диагностициране, по време на химиотерапия, преди РЦ и по време на наблюдение. Наличието на цтДНК е силно прогностично при диагностициране преди химиотерапия (HR 29.1; p = 0.001). След РЦ анализът на цтДНК идентифицира всички пациенти с метастатичен рецидив по време на мониторинг на болестта (100% чувствителност, 98% специфичност). Наблюдавано е средно време до рентгенографско изображение от 96 дни. В допълнение, при пациенти с висок риск (положителна цтДНК преди или по време на лечение)

динамиката на цтДНК по време на химиотерапия е свързана с рецидив на болестта ($p = 0.023$). Анализът на тумор-свързани биомаркери показва, че мутационните процеси (сигнатура 5) са свързани с патологично снижение на нормата ($p = 0.024$), обаче не е наблюдавана значима корелация за туморни подтипове, мутации на отговор на ДНК-увреждане и други биомаркери. Ре-

зултатите предполагат, че анализът на цтДНК е по-силно свързан с ефект от лечението в сравнение с други налични методи. Оценка на цтДНК за ранно стратифициране на риск, мониторинг на терапия и ранно откриване на рецидив при УКПМ е основа за клинични изследвания, оценяващи възможности за ранни терапевтични интервенции.²³

РИСО 5. На Табл. 8 са представени фактори, използвани за изчисляване (точкуване) на вероятност за рецидив или прогресия.²⁴

Фактор	Рецидив	Прогресия
	Брой на тумори	
Единичен	0	0
2-7	3	3
> 8	6	3
	Туморен диаметър	
< 3 cm	0	0
> 3	3	3
	Честота на рецидиви	
Първичен	0	0
< 1 рецидив/година	2	2
> 1 рецидив/година	4	2

Фактор	Рецидив	Прогресия
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Едновременен карцином <i>in situ</i>		
Не	0	0
Да	1	6
Грейд		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общ резултат	0-17	0-23

Вероятността за рецидив и прогресия на болестта според общ точков сбор е представено на Табл. 9.

Вероятност за рецидив	Вероятност за рецидив на 1-ва година		Вероятност за рецидив на 5-а година	
	%	(95%CI)	%	(95%CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)


5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Вероятност за рецидив	Вероятност за рецидив на 1-ва година		Вероятност за рецидив на 5-а година	
	%	(95%CI)	%	(95%CI)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Бележка: Електронен калкулатор за Табл. 8 и 9 е включен в EAU NMIBC Guidelines Pocket app.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 3.1. За проследяване на пациенти с мускулно инвазивен уротелен карцином на пикочен мехур след цистектомия клиницистите трябва да прилагат компютърна томография/магнитнорезонансна урография (на всеки 6 месеца) до трета година, последвана от годишни изследвания [ниско качество на доказателства].
- PICO 3.2. Пациенти с мултифокална болест, мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур, карцином *in situ* или позитивни уретерални резекционни граници трябва да бъдат проследявани с компютърна томография/магнитнорезонансна урография на горни пикочни пътища [ниско качество на доказателства].

<p>СИЛНА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 3.3. Пациентите трябва да бъдат проследявани за функционални усложнения: дефицит на витамин B₁₂, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречна функция, пикочни инфекции, уролитиаза, стеноза на уретерочревна анастомоза, стомашни усложнения при илеална задръжка, повишен риск от фрактури поради дългосрочна костна загуба [ниско качество на доказателства].
<p>СЛАБА</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RICO 1. За оценка на риск при мускулно неинвазивен уротелен карцином на пикочен мехур биха могли да се използват рисковите стратификационни групи на AUA [ниско качество на доказателства]. ■ RICO 2. За проследяване на пациенти с мускулно неинвазивен уротелен карцином биха могли да се използват алгоритмите за проследяване на AUA и EAU [ниско качество на доказателства]. ■ RICO 4. За ранна стратификация на риск, мониторинг на терапия и ранно откриване на рецидив при локално авансирал уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да използват оценка на циркулираща туморна ДНК [много ниско качество на доказателства]. ■ RICO 5. При пациенти с мускулно неинвазивен уротелен карцином като фактори за изчисляване на вероятност за рецидив или прогресия клиницистите биха могли да се използват таблици за риска на EORTC [ниско качество на доказателства].
	<p>■ <i>Понастоящем липсва консенсус за най-добра стратегия за проследяване и се предлага модел, базиран на литературни данни. Липсва единен план за проследяване на всички пациенти и то трябва да бъде модифицирано индивидуално въз основа на локализация, туморна биология и продължителност на лечение. Преоценката на активността на болестта трябва да се извършва при пациенти с нови или влошаващи се признаци или симптоми на болестта, независимо от интервала на време от предишни изследвания.</i></p>



■ При планиране на график и метод за проследяване трябва да се вземат предвид следните аспекти:

- (1) бързото откриване на мускулно инвазивен или високостепенен (G3) мускулно неинвазивен рецидив е от решаващо значение;
- (2) рецидивите в групата с нисък риск почти винаги са нискостепенни (G1); малък папиларен рецидив на Ta G1 не представлява непосредствена опасност и ранно откриване не е от съществено значение;
- (3) първата цистоскопия след трансуретрална резекция след три месеца е важен прогностичен показател за рецидив и прогресия и трябва винаги да се провежда при пациенти с TaT1 тумори и карцином *in situ*;
- (4) при тумори с нисък риск от рецидив след петгодишна преживяемост без рецидив рискът е минимален и може да се обмисли преустановяване на цистоскопията или заместването ѝ с неинвазивни методи;
- (5) при тумори с начален междинен или висок риск поява на рецидиви след десетгодишна преживяемост без тумор не са необичайни и се препоръчва проследяване през целия живот;
- (6) стратегията за проследяване трябва да отразява риска от екстравезикален рецидив (простатна уретра при мъже и горни пикочни пътища при двата пола);
- (7) рискът от рецидив в горни пикочни пътища нараства при пациенти с множествени и високорискови тумори;
- (8) позитивни резултати от изследване на урина влияят положително върху качеството на последваща цистоскопия;
- (9) при пациенти, диагностицирани първоначално с Ta G1-2, ултразвуково изследване на пикочен мехур може да бъде начин за наблюдение в случай, че цистоскопия не е възможна или се отказва от пациента;
- (10) липсва неинвазивен метод, заменящ цистоскопия, затова проследяването се основава на редовен цистоскопски контрол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016; 196: 1021
2. Huguet J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp* 2013; 37: 376
3. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008; 180: 121
4. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: Valuable and effective? *World J Urol* 2006; 24: 557
5. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2018; 36: 54
6. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 290
7. Gakis G, Black PC, Bochner BH, et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. *Eur Urol* 2017; 71: 545
9. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: An analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007; 177: 2088
10. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 69: 3
11. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006; 176: 1354
12. Zaak D, Burger M, Otto W, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int* 2010; 106: 342
13. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC Jr, et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol* 2009; 181: 1587
14. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol* 2010; 58: 486
15. Boorjian SA, Tollefson MK, Chevillat JCA, et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol* 2011; 186: 1796
16. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 290
17. Gakis G, Witjes JA (Chair), Bruins M, et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. In: EAU Guidelines 2019 Edn. EAU Annual Congress Barcelona 2019
18. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012; 188: 2046
19. Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol Oncol* 2015; 33: 339 e1
20. Gupta A, Atoria CL, Ehdai B, et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3291
21. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 62: 290
22. Vrooman OP, Witjes JA. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 437
23. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. ASCO, 2019 May 06

9.2. МОНИТОРИНГ НА ТУМОРНИ МАРКЕРИ

Веселина Колева

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

PICO 1. При пациенти, на които предстои радикална цистектомия (РЦ) или химиотерапия по повод карцином на пикочен мехур (КПМ), оценка на съотношение неутрофили/лимфоцити (NLR) притежава ли прогностична стойност?

PICO 2. При пациенти с метастатична болест от уротелен карцином (УК) изследване на лактатдеhidрогеназа (ЛДХ) притежава ли прогностична стойност?

PICO 3. При пациенти с КПМ серумни концентрации на туморни маркери СЕА и СА19-9 демонстрират ли прогностична стойност за ранно откриване на прогресия или рецидив?

PICO 4. При проследяване на пациенти с УК мониториране на плазмена концентрация на витамин В₁₂ демонстрира ли прогностична стойност за риск от рецидив?

PICO 5. При проследяване на пациенти с КПМ изследване на уринни туморни маркери могат ли да бъдат алтернатива на цитологично изследване на урина или цистоскопия?

PICO 6. При мускулно неинвазивен КПМ (МИКПМ) кои уринни туморни маркери могат да бъдат използвани като предиктори на риск от рецидив?

PICO 7. При пациенти с КПМ определянето на CYFRA 21-1 в серум или урина притежава ли прогностична стойност за метастази и/или висок грейд (G)?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. В систематичен анализ, включващ резултати от 21 клинични проучвания при пациенти с КПМ, авторите установяват, че по-високо NLR преди лечение се асоциира със снижение на обща преживяемост (ОП) (HR 1.27; 95%CI 1.12-1.43), преживяемост без рецидив (ПБР) (HR 1.41; 95%CI 1.23-1.60), преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 1.75; 95%CI 1.36-2.15), болест-специфична преживяемост (БСП) и карцином-зависима преживя-

емост (КЗП) (HR 1.27; 95%CI 1.19-1.35).^{1,2} Допълнително, увеличено NLR насочва към по-кратка ОП при пациенти с метастатична или неоперабилна болест (HR 1.63; 95%CI 1.34-1.91). Високо NLR преди терапия може да е индикатор за повишен риск за лимфоваскуларна инвазия и напреднал стадий. За разлика от тези данни, вторичен анализ на резултати от фаза III рандомизирано клинично проучване (SWOG 8710), оценяващо цистектомия, със или без неoadювантна химиотерапия (НХТ), при 317 пациенти с МИКПМ, проследени средно 18.6 години, показва, че NLR няма прогностична стойност за ОП (HR 1.04; 95%CI 0.98-1.11, $p = 0.24$); освен това, NLR не е предиктор за полза от НАХТ и по отношение на ОП (HR 1.01; 95%CI 0.90-1.14, $p = 0.86$).³ Фактори, свързани с по-лоша ОП, са напреднала възраст (HR 1.05; 95%CI 1.04-1.07, $p < 0.001$) и хирургично лечение без НХТ (HR 1.39; 95%CI 1.03-1.88, $p = 0.03$). Заключениеето на авторите е, че NLR не е нито прогностичен, нито предиктивен маркер за ОП при пациенти с МИКПМ.

РІСО 2. Метаанализ върху 44 проучвания, публикувани в периода 1991-2015 г., показва, че висока експресия на ЛДХ достоверно корелира с по-лоша ОП при пациенти с УК (HR 1.93; 95%CI 1.81-2.07, $p < 0.001$).⁴ Сборно съотношение на шансовете (HR) показва сигнификантна разлика в ПБП между групи с висока и ниска експресия на ЛДХ (HR 1.95; 95%CI 1.61-2.36; $p < 0.001$). В заключение авторите препоръчват използване на ЛДХ като ефективен прогностичен биомаркер при пациенти с карцином на пикочо-

отделителната система. Друг метаанализ интерпретира данни от 14 проучвания с общо 4009 пациенти с УК.⁵ Резултатите показват, че високи серумни концентрации на ЛДХ преди лечение се асоциират с по-лоша ОП (HR 1.61; 95%CI 1.39-1.87, $p < 0.001$), КСП (HR 1.41; 95%CI 1.05-1.90, $p = 0.022$) и ПБР (HR 1.64; 95%CI 1.04-2.59, $p = 0.034$). Допълнителен анализ на подгрупи установява, че висока ЛДХ преди лечение се асоциира с по-лоша ОП (HR 1.97; 95%CI 1.023-8.1, $p = 0.042$) и ПББ (HR 1.64; 95%CI 1.04-2.59, $p = 0.034$) при УК на горни пикочни пътища (УКГПП), а по-кратка ОП (HR 1.71; 95%CI 1.37-2.15, $p < 0.001$) при УКПМ. В заключение авторите препоръчват включване на ЛДХ като важен фактор в изграждане на прогностични модели при пациенти с УК.

РІСО 3. Липсват систематичен и/или метаанализ. Ретроспективно клинично проучване изследва базални концентрации на СА 19-9 при 40 пациенти с локално авансирал, метастатичен или рецидивиращ УК.⁶ Резултатите показват, че ОП е достоверно по-дълга при пациенти с високо спрямо тези с ниско серумно ниво на СА 19-9 ($p = 0.032$). Заключениеето на авторите е, че високи базални концентрации на СА 19-9 могат да предсказват по-добра прогноза при авансирал УК. В проспективно клинично проучване се оценява връзка на СА 19.9 и СЕА със стадий на болестта.⁷ От 231 пациенти при 83 е проведен и имунохистохимичен анализ на СА 19-9 и СЕА в туморна тъкан. Резултатите показват, че нито СА 19-9, нито СЕА са достоверно

повишени при КПМ. При МИКПМ серумните концентрации на СЕА ($p = 0.008$) и СА 19-9 ($p < 0.001$) са сигнификантно по-високи спрямо мускулно неинвазивен карцином (МНИКПМ). Сигнификантно по-високи стойности се откриват и при по-висока патологична степен на злокачественост (грейд, G). Метастатичните карциноми показват значимо повишен СА 19-9 спрямо МИКПМ, както и локално авансирал (pT3-T4 pN+) спрямо локализиран (pT2 pN0) карцином. Заключениеето на авторите е, че при доказан УКПМ повишени серумни концентрации на СА 19-9 и СЕА корелират със степен на туморна инвазия и G.

РІСО 4. Липсват систематичен и/или метаанализ. Едноцентрово проспективно клинично проучване проследява резултати и метаболитни усложнения при 281 пациенти, на които е проведена РЦ с дебелочревна пластика по четири различни хирургични методики.⁸ Основни метаболитни нарушения, установени във всички групи, са метаболитна ацидоза (17%) и дефицит на витамин В₁₂ (8.8%). Ниски плазмени концентрации на витамин В₁₂ не зависят от типа на хирургична интервенция. Средното време от РЦ до клинична изява на В₁₂-дефицит е 41 месеца.

РІСО 5. Систематичен анализ на 64 публикации проучва чувствителност и специфичност на 18 биомаркера (ВТАstat, ВТАtrak, NMP22, FDP, ImmunoCyt, Cytometry, Quanticyt, Hb-dipstick, LewisX, FISH, Telomerase, Microsatellite, CYFRA21-1, UBC, Cytokeratin20, ВТА, TPS, цитология), из-

следвани в урина за ранно откриване на рецидив при КПМ.⁹ ВТАstat, NMP22, ImmunoCyt и уринна цитология са оценени при 750 пациенти; telomerase, Cytokeratin20 и Hb-тест-лента са изследвани при по-малко от 250 пациенти. Най-висока медиана на чувствителност е докладвана за CYFRA21-1 (85%), Cytokeratin20 (85%) и микросателитен анализ (82%). Най-висока специфичност е докладвана за цитологично изследване (94%), ВТА (92%) и микросателитен анализ (89%). В сравнение с предишни обзори медианата на чувствителност е с над 5% по-ниска от докладваната досега за 13 от 18 изследвани маркера, докато специфичността се запазва относително постоянна. Авторите правят заключение, че макар микросателитният анализ, ImmunoCyt, NMP22, CYFRA21-1, LewisX и FISH да са най-обещаващи уринни маркери, все още клиничните доказателства са недостатъчни, за да може който и да е от тях да замени цистоскопия. Проспективно едноцентрово клинично проучване оценява клинична приложимост на два теста: ядрен матриксен протеин 22 (NMP22) и уринен антиген на КПМ (UBC), сравнявайки ги спрямо стандартно проследяване на 31 пациенти с МНИКПМ.¹⁰ Цитологично изследване на спонтанно отделена урина и на смив от пикочен мехур показват чувствителност съотв. 25.8% и 32.3%, а специфичността е 100% и при двата вида цитология; NMP22 показва чувствителност и специфичност съотв. 12.9% и 100%. Качествен и количествен тест UBC Rapid постига чувствителност съотв. 61.3% и 64.5%, със специфичност от

77.3% и 81.8%. Цитология на на смив и качествен UBC-тест се изявяват като най-добра двойна комбинация с най-висока обща чувствителност (77.4%). Добавяне на UBC-тест към цитология повишава чувствителността ѝ за откриване на нискостепенни тумори от 21.4% на 50% и за откриване на високостепенни карциноми – от 43.8% на 100%, но това е за сметка на намалена специфичност – от 100% на 77.3%. Авторите правят извод, че при тази група пациенти тестовете не могат да заменят цистоскопско изследване. Ретроспективно проучване с 1318 пациенти оценява диагностичното значение на тест NMP22 BladderChek за откриване на първичен или рецидивиращ КПМ.¹¹ Допълнително диагностичната стойност на теста е сравнена с уринна цитология при 90 пациенти. Чувствителността и специфичността на NMP22 BladderChek за откриване на първичен УК са съотв. 37.9% и 95.8 ($n = 1228$), а за диагностика на рецидивиращ УК – съотв. 31.0% и 88.5% ($n = 90$). Чувствителността и специфичността на уринно цитологично изследване са съотв. 54.2% и 97.6% за диагностика на първичен УК ($n = 90$), а при рецидивиращ УК са съотв. 41.7% и 83.3%. Комбинацията от тест NMP22 Bladder Check и цитологично изследване показва 64.6% чувствителност и 83.3% специфичност. Установява се достоверна разлика в диагностичната стойност на NMP22 BladderChek и цитологично изследване, използвани поотделно, спрямо комбинация (съотв. $p = 0.017$ и 0.001). В заключение авторите считат, че добавянето на теста NMP22 Bladder Check повишава

чувствителността на уринна цитология за откриване както на първичен, така и на рецидивиращ УК.

РИСО 6. Проспективно проучване за разработка и валидиране на модел за стратификация на риск от развитие на рецидив при МНИКПМ оценява клинична приложимост от включване на четири уринни маркера: мехурен карцином-специфичен нуклеарен матриксен протеин (BLCA-4), мехурен туморен антиген (BTA), нуклеарен матриксен протеин 22 (NMP22) и карциноембрионален антиген (CEA) към данни от останали рискови фактори при 606 пациенти.¹² Резултатите показват, че концентрации на BLCA-4 (145.3 ± 69.0 ng/mg срещу 90.5 ± 31.3 ng/mg), BTA (11.9 ± 6.0 U/mg срещу 6.7 ± 2.6 U/mg), NMP22 (11.2 ± 7.4 µg/mg срещу 7.6 ± 2.8 µg/mg) и CEA (2.1 ± 0.5 ng/mg срещу 1.6 ± 0.5 ng/mg) са достоверно по-високи в група с рецидивиращ спрямо тази с нерцидивиращ КПМ ($p < 0.05$). Унивариабилен и мултивариабилен логистичен регресионен анализ показва, че концентрация на BLCA-4 ($p < 0.001$), BTA ($p < 0.001$), NMP22 ($p < 0.001$), CEA ($p = 0.002$) имат сигнификантна роля за поява на рецидив. Анализ на ROC-криви за BLCA-4, BTA, NMP22 и CEA е съотв. 0.804, 0.807, 0.705 и 0.780 за групата с рецидив. В заключение авторите обобщават, че уринните туморни маркери BLCA-4, BTA, NMP22 и CEA са независими предиктори за рецидив при МНИКПМ. Необходимо е обаче да се докаже значението им в мултицентрови проспективни проучвания с по-голям брой пациенти.

РІСО 7. Метаанализ върху 3 проучвания, публикуван през 2015 г., сравнява серумни и уринни концентрации на туморния маркер CYFRA 21-1 (Цитокератин-19) при 227 пациенти с КПМ спрямо здрави контроли.¹³ Резултатите показват, че пациенти с КПМ имат достоверно по-високи концентрации (Std.MD 0.70; 95%CI 0.40-1.00, $p < 0.00001$). При анализ на данни в подгрупите не се установява статистически значима разлика в концентрациите на маркера между пациенти в стадий I и II ($p = 0.47$), както и между стадий II и III на локално инвазивен КПМ ($p = 0.10$). При съпоставяне на данни между локално инвазивен и метастатичен КПМ CYFRA 21-1 е в значимо по-ниска концентрация както в серум, така и в урина при пациенти с локално инвазивен КПМ (MD -17.69; 95%CI -22.70 --12.68, $p < 0.00001$). Поради малкия брой включени проучвания (в някои от субгрупите анализът е само на база на едно проучване) авторите не правят изводи относно хетерогенност на данните. В допълнение, показателите са събирани и анализирани ретроспективно и времето между провеждането на изпитванията е в широк интервал (1999-2010 г.). Заключението на този метаанализ е, че CYFRA 21-1 би могъл да е диагностичен маркер за КПМ, както и да е по-

тенциален биомаркер за диференциране между локално инвазивен и метастатичен КПМ. От друга страна, той не може да се ползва за хистологично диференциране между стадий I и III на локално инвазивен КПМ.

Друг систематичен и метаанализ на 16 проучвания¹⁴, включващ 1262 пациенти с КПМ и 1233 контроли, докладва данни за диагностичното значение на CYFRA 21-1. Обобщената чувствителност за серумни и уринни концентрации на маркера са 0.42 (95%CI 0.33-0.51) и съотв. 0.82 (95%CI 0.70-0.90). Кореспондиращата специфичност е съотв. 0.94 (95%CI 0.90-0.96) и 0.80 (95%CI 0.73-0.86). Площите под обобщените криви (AUCs) за серумни и уринни концентрации на CYFRA 21-1 са 0.88 (95%CI 0.85-0.91) и 0.87 (95%CI 0.84-0.90). Основни недостатъци на включените проучвания са големи разлики в критериите за включване на пациентите, за преглед и рапортуване на данните, както и значително отклонение при верификацията им. Тази хетерогенност не позволява да се направят препоръки с високо качество на доказателства. Необходими са допълнителни проучвания с добре конструиран дизайн за потвърждение на диагностичното и прогностично значение на CYFRA 21-1 при пациенти с КПМ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. Преди радикална цистектомия или химиотерапия за карцином на пикочен мехур на клиницистите не се препоръчва определяне на съотношение неутрофили/лимфоцити като прогностичен или предиктивен маркер [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти с метастатичен уротелен карцином клиницистите трябва да изследват серумни нива на лактат-дехидрогеназа (ЛДХ) като прогностичен маркер за преживяемост [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. При пациенти с уротелен карцином на пикочен мехур клиницистите не трябва да изследват серумни туморни маркери СЕА и СА19-9 за прогноза или ранно откриване на прогресия или рецидив [ниско качество на доказателства].
- PICO 5. При мониториране на пациенти с карцином на пикочен мехур клиницистите не трябва да използват изследване на уринни биомаркери като алтернатива на цистоскопско проследяване и уринарна цитология [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 4. При пациенти след радикална цистектомия и дебеличревна пластика клиницистите биха могли да прилагат годишно мониториране на витамин В₁₂ с цел оптимална терапия [ниско качество на доказателства].
- PICO 6. За оценка и стартификация на риск от рецидив при мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да използват модели на туморни маркери, включващи ВLCA-4, ВТА, NMP22 и СЕА [ниско качество на доказателства].
- PICO 7. При карцином на пикочен мехур клиницистите биха могли да изследват концентрация на CYFRA 21-1 в серум или урина като прогностичен маркер за отдиференциране на локално инвазивен от метастазирал карцином, но не и за диференциране между стадии I до III [ниско качество на доказателства].

ЛИТЕРАТУРА

1. Roupert M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma. In: EAU Annual Congress Barcelona 2019. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands; <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
2. Wu S, Zhao X, Wang Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor in bladder cancer and metastatic or unresectable urothelial carcinoma patients: A pooled analysis of comparative studies. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46 (4): 1352-1364
3. Ojerholm E, Smith A, Hwang WT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. *Cancer* 2017; 123 (5): 794-801
4. Zhang Y, Xu T, Wang Y, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase expression in urologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2016; 39 (10): 592-604.
5. Wu M, Lin P, Xu L, et al. Prognostic Role of Serum Lactate Dehydrogenase in Patients With Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 677
6. Hiroshi Y, Kouji I, Suguri K, et al. High serum CA19-9 concentration indicates high chemosensitivity and better survival in advanced urothelial carcinoma. *Anticancer Res* 2019; 39 (1): 375-380. doi: 10.21873/anticancer.13122.
7. Hegele A, Mecklenburg V, Varga Z, et al. CA19.9 and CEA in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Serological and Immunohistochemical Findings. *Anticancer Res* 2010; 30 (12): 5195-5200
8. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: The association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008; 53 (4): 834-842
9. Van Rhijna Bas WG, Van der Poel HG, Van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. *Eur Urol* 2005; 47 (6): 736-748
10. Pichler R, Tulchiner G, Fritz J, et al. Urinary UBC Rapid and NMP22 test for bladder cancer surveillance in comparison to urinary cytology: results from a prospective single-center study. *Int J Med Sci* 2017; 14 (9): 811-819
11. Xia CS, Fan CH, Su M, et al. Use of the nuclear matrix protein 22 bladdercheck test for the detection of primary and recurrent urothelial carcinoma. *Dis Markers* 2020; 2020: 3424039; doi: 10.1155/2020/3424039. eCollection 2020
12. Wang Z, Gao W, Li J, et al. Development and validation of a novel recurrence risk stratification for initial non-muscle invasive bladder cancer in the han chinese population. *J Cancer* 2020; 11 (7): 1668-1678
13. Kuang LI, Song WJ, Qing HM, et al. Cyfra 21-1 levels could be a biomarker for bladder cancer: A meta-analysis. *Gen Mol Res* 2015; 14 (2): 3021-3931
14. Huang Y, Chen J, Yan W, et al. Diagnostic accuracy of cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Tumor Biol* 2015; 36: 3137-3145

9.3. КОНТРОЛ НА БЪРНАУТ В ОНКОУРОЛОГИЯТА

Велислава Донкина, Екатерина Виткова

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

PICO 1. При лекари уролози, работещи с онкологична патология, какви са специфичните характеристики и честота на синдром на бърнаут (СБ) в сравнение с лекари от други медицински специалности?

PICO 2. Синдромът на бърнаут при лекари уролози свързан ли е с повишен риск за безопасност на пациента, неоптимални резултати поради нисък професионализъм и по-ниска удовлетвореност за пациента?

PICO 3. При лекари уролози кои организационни и персонални стратегии са ефективни за контрол на СБ?

ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

PICO 1. Систематичен анализ на 182 проучвания върху 109628 лица анализира разпространението на СБ между лекари в 45 държави през периода между 1991 г. и 2018 г.1 За оценка на СБ 85.7% от проучванията използват версия на Въпросник за бърнаут на *Maslach* (МВІ). Цитира се различна оценка на разпространение: цялостен СБ – 67.0%, емоционално изтощение – 72.0%, обезличаване – 68.1% и ниски лични постижения – 63.2%. Проучванията използват около 142 специфични дефиниции за изпълнение на критерии за цялостен СБ или подскала на СБ, което показва значителна несъгласуваност в литературата. Общото разпространение на СБ варира от 0% до 80.5%. Емоционално изтощение, обезличаване и ниско разпрос-

транение на лични постижения варират съотв. 0-86.2%, 0-89.9% и 0-87.1%. Поради несъответствия в дефиниции и методи за оценка корелациите на СБ с пол, възраст, география, време, специалност и депресивни симптоми не могат да бъдат надеждно определени. Констатациите на авторите изключват окончателни заключения за разпространение на СБ и подчертават нужда от разработване на консенсусна дефиниция и от стандартизиране на инструментите за оценка на хроничния професионален стрес върху лекари. Метаанализ на 16 проучвания върху 3581 хирурзи намира честота на СБ в 3.0% (95%СІ 2.0-5.0%; I2 78.1%).2 Анализ на подскалите за емоционално изтощение, обезличаване и ниски лични постижения показва СБ съотв.

при 30.0% (CI 25.0-36.0%; I2 93.2%), 34.0% (CI 25.0-43.0%; I2 96.9%) и 25.0% (CI 18.0-32.0%; I2 96.5%), но са налице достоверни разлики в оценката на подскала MBS сред хирургични специалности ($p < 0.001$). Авторите подчертават нужда от бъдещи проучвания, насочени към специфични нива на СБ при отделни хирургични специалности. Достоверно преваляване на СБ при хирургични, сравнени с нехирургични, клинични специалности се интерпретира в друг метаанализ на 26 статии с 4664 лекари, разделени в три групи: (1) обща хирургия, анестезиология, акушерство/гинекология и ортопедия (40.8%), (2) вътрешни болести, пластична хирургия и педиатрия (30.0%) и (3) оториноларингология и неврология (15.4%). Общото разпространение на СБ за всички специалности е 35.7%, но е значимо по-високо сред хирургични/спешни специалисти. Канадски литературен обзор визира мултидисциплинарни проучвания, според които уролозите имат по-висок процент (до 63.6%) на СБ в сравнение с лекари от други специалности.⁴ Изтъквайки ограничеността на анализа, авторите описват следните причини за СБ при уролози: (1) стремеж към върхови грижи за пациентите, (2) нарастващи академични и изследователски занимания и (3) преодоляване на административни отговорности. Тези професионални добродетели се дискутират като основи за успех в кариерата, но често са за сметка на лично здраве, благосъстояние и семейни жертви. Авторите заключават, че браншовите организации трябва активно да инициират успешни стратегии за минимизиране на въздействието на СБ върху членовете им, популяризи-

райки инструменти за предотвратяване и интервенции за подпомагане на рискови уролози и страдащи личности.

PICO 2. Метаанализ на 47 проучвания върху 42473 лекари (59.0% мъже, средна възраст от 38 години) интерпретира корелации между СБ и повишен риск от инциденти за безопасност на пациентите (OR 1.96; 95%CI 1.59-2.40), по-лошо качество на грижите поради нисък професионализъм (OR 2.31; 95%CI 1.87-2.85) и намалена удовлетвореност на пациента (OR 2.28; 95%CI 1.42-3.68).⁵ Отчита се висока хетерогенност и ниско до умерено качество на изследването. Връзките между СБ и нисък професионализъм са по-достоверни при лекарите в ранна кариера (≤ 5 години след започване) в сравнение с индивиди със средна и късна кариера (Cohen Q 7.27; $p = 0.003$). Основните резултати са достоверно повлияни от метода за докладване на инциденти за безопасност на пациента и за професионализъм (докладвани от лекар срещу регистрирани в системата) (Cohen Q 8.14; $p = 0.007$). Авторите заключават, че СБ при лекари може да застраши грижата за пациента, поради което преодоляването на този риск трябва да се разглежда като основна цел на политиката в областта на здравеопазването, а здравните организации се насърчават да инвестират в усилия за подобряване на здравето на лекарите, особено в ранна кариера. Друг систематичен обзор на 12 съобщения (4 от Северна Америка, 4 от Европа, едно в Близкия изток и 3 в Източна Азия) показва наличие на умерени доказателства, че СБ корелира с качество на грижите, свързани с безопасност.⁶ Поради променливост в

начина на измерване на този параметър и несъответствие в резултатите доказателствата в 2 от проучванията са оценени с висок, а 10 – с умерен риск от отклонение (RoB). Заключениеето на авторите подчертава механизмите, по които СБ при лекари засяга здравната система, и предстоящите дейности за адекватно измерване на зависимости между качество на грижи и СБ. **РИСО 3.** Литературен обзор в 5 раздела обхваща основи за дефиниране и измерване на СБ, въздействие, честота и причини, интервенции и стратегии за отстраняване.⁷ Посочват се две високоефективни стратегии за контрол на синдрома: (1) привеждане в съответствие на лични и организационни ценности и (2) възможност на лекарите да посветят поне 20% от работната си дейност на тази част от медицинската си практика, която е особено значима за тях. Един систематичен анализ на 50 публикации идентифицира четири категории, насочени към организация и интервенции на работното място.⁸ Екипната работа включва инициативи за включване на секретари или медицински асистенти в процесите на електронни здравни досиета, разширяване на отговорностите на екипа и подобряване на комуникацията между лекарите. Проучванията върху работното време оценяват въздействие на корекции на графика и ограничения за дежурства. Анализирани са промени в работния процес, например инициативи за подобряването му или промени в политиката в рамките на организацията. В 35 (70.0%) проучвания се съобщава за най-големи ползи от интервенции, подобряващи работните процеси или насърчаващи екипни грижи, и включване на меди-

цински асистенти за попъване на документация. Авторите заключават, че интервенции, насочени към подобряване на работните процеси (оптимизирани на електронни досиета, намаляване на канцеларската тежест чрез използване на секретари и екипни грижи), могат да намалят СБ при лекари. Интервенции за превенция и редукция на СБ са интерпретирани в систематичен и метаанализ на 2617 статии (15 рандомизирани проучвания) с 716 лекари и на 37 кохортни проучвания с 2914 лекари.⁹ Прилагане на индивидуално фокусирани, структурни или организационни стратегии достоверно снижава СБ от 54% на 44% (95%CI 5-14; $p < 0.0001$; I^2 15%), резултатът от емоционално изтощение намалява от 23.82 на 21.17 точки (1.67-3.64; $p < 0.0001$; I^2 82%), а деперсонализационният резултат се редуцира от 9.05 на 8.41 точки (0.15-1.14; $p = 0.01$; I^2 58%). Допълнително високото емоционално изтощение достоверно намалява от 38% на 24% ($p < 0.0001$; I^2 0%), а високото обезличаване намалява статистически достоверно от 38% на 34% ($p = 0.04$; I^2 0%). Авторите заключават, че са необходими допълнителни изследвания, за да се установи кои интервенции са най-ефективни в конкретни популации. Ефективността на Балинтови групи за предотвратяване на СБ е изследвана в едно китайско проспективно рандомизирано проучване¹⁰: интервенционна група е третирана в 2 лекции и 10 Балинтови сесии в продължение на 6 месеца, а контролна група е поставена в списък с чакащи за бъдещи сесии. Отчита се достоверно намаляване на средните резултати в подскалите за емоционално изтощение ($t = -2.662$, $p = 0.013$) и деперсонализация

($t = -2.433, p = 0.020$), но липсват статистически значими разлики за лична удовлетвореност ($t = 1.013, p = 0.318$) и удовлетвореност от работата ($t = 0.367, p = 0.716$). Авторите заключават, че Балинтовите групи са ефикасен, осъществим и стандартизиран метод за превенция на СБ.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- RICO 1. Поради висока очаквана честота на синдром на бърнаут при онкоуролози браншовите организации трябва да инициират стратегии за оценка, контрол и минимизиране на въздействието му [ниско качество на доказателства].
- RICO 2. Поради силна корелация между синдром на бърнаут и влошено качество на медицински грижи и лекарски професионализъм здравните институции трябва да инвестират в подобряване на здравето на лекарите [ниско качество на доказателства].
- RICO 3. За намаляване на синдрома на бърнаут клиницистите трябва да използват индивидуално фокусирани интервенции, структурни или организационни стратегии (привличане на асистенти за канцеларски/технически дейности) и екипни грижи (Балинтови групи) [високо качество на доказателства].



Подкрепата на медицинските специалисти по отношение на тяхното психично и емоционално състояние, сензитивизирането им към разбирането на емоционалния живот и реакции на пациента като несъотнасящ се към тях и техните усилия, рефлексивността към собствените емоционални и поведенчески отговори, разглеждани през призмата на личния опит, дава богато и пълно разбиране, водещо до инсайт, който предпазва от емоционално изтощение, свързано с хронично емоционално страдание и умора от състрадание. В тази посока психологичната практика, базирана на психоаналитичната парадигма, установена във всяка болнична структура, подпомага психичното здраве на екипите и благоприятства климата на работната среда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of burnout among physicians: A systematic review. *JAMA* 2018; 320 (11): 1131-1150
2. Bartolomew AJ, Houk AK, Pulcrano M, et al. Meta-analysis of surgeon burnout syndrome and specialty differences. *J Surg Edu* 2018; 75 (5): 1256-1263
3. Rodrigues H, Cobucci R, Oliveira A, et al. Burnout syndrome among medical residents: A systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 2018; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206840>
4. Franc-Guimond J, McNeil B, Schlossberg SM, et al. Urologist burnout: Frequency, causes, and potential solutions to an unspoken entity. *Can Urol Assoc J* 2018; 12 (4): 137-142
5. Panagioti M, Geraghty K, Johnson J, et al. Association between physician burnout and patient safety, professionalism, and patient satisfaction: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med* 2018; 178 (10); doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3713
6. Dewa CS, Loong D, Bonato S, et al. *The relationship between physician burnout and quality of healthcare in terms of safety and acceptability: A systematic review. BMJ Open* 2016; 7 (6); <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015141>
7. Rotenberger DA. Physician burnout and well-being: A systematic review and framework for action. *Dis Colon&Rectum* 2017; 60 (6): 567-576
8. DeChant PF, Acs A, Rhee KB, et al. Effect of organization-directed workplace interventions on physician burnout: A systematic review. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3 (4): 384-408
9. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, et al. Interventions to prevent and reduce physician burnout: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31279-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31279-X)
10. Huang L, Harsh J, Cui H, et al. A randomized controlled trial of Balint groups to prevent burnout among residents in China. *Front Psychiatry* 2019; 10: 957

© Асен Дудов, Ася Консулова, Валентин Иванов, Велислава Донкина, Веселина Колева,
Димитър Калев, Драга Тончева, Екатерина Виткова, Елена Пиперкова, Еленко Попов, Желязко Арабаджиев,
Захари Захариев, Иво Гергов, Ирена Костадинова, Камен Недев, Красимир Янев, Марин Георгиев,
Милен Караиванов, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Павел Бочев, Радослав Мангалджиев,
Радослав Петков, Росица Кръстева, Савелина Поповска, Светлана Христова, Свитлана Бачурска,
Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Чавдар Славов – *автори, 2020*

© Димитър КАЛЕВ – *редактор, 2020*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2020*

© www.more-conference.com – *официален сайт, МОРЕ 2020*

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2020

ISBN 978-619-7094-56-5



9 786197 094565

Lilly



Boehringer
Ingelheim



MSD



NOVARTIS

Johnson & Johnson



SANOFI 

Сканирай, за да прочетеш
на мобилното си устройство

