

2020



УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо
медицинско обучение

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ



Bayer

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



УЧЕБНА КНИГА 2020

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

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



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2020



МОРЕ 2020 благодарни на Eli Lilly, MSD, Novartis, Roche, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Johnson&Johnson и Sanofi за подкрепата в издаването на тази учебна книга

Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на МОРЕ и от приложението МОРЕ онкологични ръководства

© Албена Факирова, Ася Консулова, Боряна Илчева, Веселина Колева, Валентин Иванов, Г. Иванов, Драга Тончева, Екатерина Виткова, Елена Пиперкова, Желязко Арабаджиев, Захари Захариев, Иван Иванов, Илия Салтиров, Ирена Костадинова, Камен Недев, Кирил Желев, Красимир Янев, Марин Георгиев, Милена Димчева, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Наталия Чилингинова, Николай Йорданов, Николай Николов, Огнян Гъцев, Орлин Савов, Павел Бочев, Полина Дамянова, Радослав Мангалджиев, Радослав Петков, Росица Кръстева, Савелина Поповска, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Тереза Динева, Чавдар Славов, Ярослава Маринчева – автори, 2020

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2020

© АРТ ТРЕЙСЪР – издателя, 2020

ISBN 978-619-7094-51-0

www.more-conference.com – официален сайт на МОРЕ 2020

Под егидата на
Община Варна



ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борд за поведение при уротелен карцином *MOPE 2020*. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 16 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при уротелен карцином на пикочен мехур и горен уринарен тракт. Всички автори текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Единадесетата национална конференция *MOPE 2020* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при уротелен карцином и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет MOPE 2020

////////////////////////////////////
PT1C3 PN1A M1B G2 L1 V2 PN0 R1 –
ЗАЩО ТРЯБВА ДА ЗНАЕМ ДОБРЕ ЕЗИКА
НА TNM КЛАСИФИКАЦИЯТА
////////////////////////////////////

доц. д-р Надя Димитрова, дм

European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy

PT1C3 PN1A M1B G2 L1 V2 PN0 R1 – ЗАЩО ТРЯБВА ДА ЗНАЕМ ДОБРЕ ЕЗИКА НА TNM КЛАСИФИКАЦИЯТА

доц. д-р Надя Димитрова, дм

European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy

ОБЗОР

Структурираната оценка на анатомичното разпространение на болестта според локализацията на тумора към момента на диагноза подпомага клиницистите при оценка на прогнозата за пациента, планиране на лечението и проследяване на резултатите от него, обмена на информация между медицинските екипи, използва се в научни анализи и проучвания, както и в планиране и оценка ефективността на дейности за контрол на рака на популационно ниво. Най-разпространената система за стадиране в онкологията е TNM класификацията на злокачествените тумори. Настоящата статия представя основните принципи и правила за използване на TNM класификацията. TNM системата се основава на следните три компонента при описание на анатомичното разпространение на болестта: Т – размер и разпространение на първичния тумор; N – отсъствие или наличие на метастази в регионални лимфни възли; M – отсъствие или наличие на далечни метастази. След определяне на категориите Т, N и M те се групират по стадий, следвайки алгоритъм, разработен за всяка локализация. Стадият на злокачествените болести е в основата на разработените алгоритми за лечението им, заедно с други фактори, определящи решението за лечение. След като е послужила на клиницистите за определяне на прогноза и лечение на пациента, тази информация се използва в научни проучвания и за целите на контрола на рака – планиране на различни дейности на популационно ниво и оценка на ефективността им. Разнообразните полезни приложения на TNM класификацията на злокачествените тумори подчертават важността на това тя да се познава добре и използва правилно в комплексната грижа за пациента и контрола на злокачествените болести.

Увод

Определянето на стадий, т.нар. стадиране на злокачествените болести, е важна част от дейностите по диагности-

ка, лечение и проследяване на пациентите. Практиката да се групират случаите на рак според анатомичното разпространение на болестта (стадий) се основава на наблюдението, че преживяемостта на пациенти,

при които болестта е локализирана, е по-висока, отколкото при тези, при които туморът е разпространен извън органа, от който произхожда. Стадият на болестта към момента на диагноза е отражение не само на степента на растеж и разпространение на тумора, но и на морфологичния му вид, както и на взаимодействието между тумор и организъм на пациента. Структурираната оценка на анатомичното разпространение на болестта според локализацията на тумора към момента на диагноза подпомага клиницистите при оценка на прогнозата за пациента, планиране на лечението и проследяване на резултатите от него, обмяна на информация между медицинските екипи, използва се в научни анализи и проучвания, както и в планиране и оценка на ефективността на дейности за контрол на рака на популационно ниво. Най-разпространената система за стадиране в онкологията е TNM класификацията на злокачествените тумори, разработена от международен екип от специалисти и съгласувана между UICC (Union for International Cancer Control) и AJCC (American Joint Committee on Cancer). Настоящата статия представя основните принципи и правила на TNM класификацията с цел те да бъдат разбрани и прилагани така, че класификацията да изпълнява ефективно своето предназначение.

Осмо издание на TNM системата

TNM системата за класификация на злокачествените тумори е разработена от Pierre Denoix (Франция) през периода 1943 – 1952 г.¹ Впоследствие СЗО, UICC, AJCC и представители на различни национални и международни научни организации се включват в допълнителното разработване и периодично актуализиране на класификацията. В момента се използва последното, Осмо издание на TNM системата от 2017 г.^{2,3} Из-

данието на UICC има и лицензиран превод на български език от 2020 г. (<http://www.more-conference.com/>). То е структурирано по анатомични области и в сравнение със Седмо издание предоставя актуализирани класификации за стадиране на карциноми на глава и шия, щитовидна жлеза, хранопровод, стомах, анален канал, бял дроб, плевра, кожа, яйчник, простата, penis и надбъбречна жлеза, както и на невроендокринни тумори, костни и мекотъканни саркоми. Съдържа нови класификации за p16-положителни орофарингеални карциноми, карциноми на тимус, невроендокринни тумори на панкреас, саркоми на гръбначен стълб и таз, мекотъканни саркоми на глава и шия, органи в гръдна и коремна кухина и ретроперитонеално. В изданието е включен и нов раздел – *Кратка TNM класификация* за карциноми на дебело черво и ректум, гърда, маточна шийка и простата, както и опростена класификация за стадиране на тумори в детска възраст.

Основни елементи на TNM системата

TNM системата се основава на следните три компонента при описанието на анатомичното разпространение на болестта: T – размер и разпространение на първичния тумор; N – отсъствие или наличие на метастази в регионалните лимфни възли; M – отсъствие или наличие на далечни метастази. Добавянето на цифри (в някои случаи и букви – T1a) към тези компоненти означава степен на разпространение на болестта и при комбинирането им се определя стадият, например T1N0M0 = стадий I.

Въпреки че анатомичното разпространение на болестта, описано чрез T, N и M, е много силен прогностичен индикатор в онкологията, установено е, че много други фактори също имат значително влияние върху развитието на болестта. Това е взето предвид при определяне на групирането

по стадий при отделни локализации. Например: хистологичният вид на тумора (при щитовидна жлеза), значими прогностични фактори (възраст при щитовидна жлеза), етиология (HPV-свързани орофарингеални неоплазми), грейд G (саркоми), туморни маркери (тестис). Други характеристики също могат да се вземат предвид при определяне на прогнозата и за тях има определени означения: лимфна инвазия (L), венозна инвазия (V), периневрална инвазия (Pn), остатъчен тумор (R). Стадият, определен при поставянето на диагнозата и преди започване на лечение, се нарича клиничен стадий – cTNM, а този, определен след хирургично лечение – патоанатомичен стадий – pTNM. Стадият, определен след проведено неоадювантно лечение, се отбелязва с добавяне на *y* – ycTNM или ypTNM. Някои означения могат да се добавят към категориите T, N или M за пояснение, например Tis – карцином *in situ*, N(mi) – микрометастази в лимфен възел, N(sn) – сантиметелен лимфен възел, M0(i+) – изолирани туморни клетки и т.н. Всички те са подробно описани в самата класификация и позволяват конструиране на кодирано описание на степента на разпространение на тумора, например pT1c3pN1aM1bG2L1V2Pn0R1, което се записва в медицинското досие на пациента, представлявайки важна информация в обобщена и удобна за комуникация форма.

Символ X

Използва се, когато категориите T или N не могат да бъдат оценени – TX, NX, например не са извършени нужните изследвания за оценката им. За оценка на категория T при тумори на тестис се изисква радикална орхиектомия (освен при Tis и T4) и ако тя не е извършена, се определя TX. За патоанатомична оценка на аксиларни лимфни възли при карцином на гърда се изисква аксиларна лимфна дисекция или биопсия на сантиметелни лимфни възли с патоанатомич-

на оценка на първичния тумор. Ако това не е извършено, определя се pNX. Категориите TX и NX трябва да се използват само в много редки случаи, защото с тях не може да се осъществи групиране по стадий (освен, когато има далечни метастази – TXNXM1 = стадий IV). Когато има колебание между две съседни категории T, N или M коя да се използва (например T2 или T3, N1 или N2, M0 или M1), избира се по-ниската, а не се използва символът X. При неизвестна локализация на първичния тумор се кодира T0, а не TX (виж по-долу).

Категория T

Означенията, които се използват за категория T, са следните: TX (първичният тумор не може да бъде оценен – тази категория трябва да се използва само в случаите, описани по-горе), T0 (няма доказателство за първичен тумор – например окулен карцином), Tis (карцином *in situ*), Ta (неинвазивен папиларен карцином – на пикочен мехур, бъбречно легенче, уретер, уретра и пенис), T1-4 (нарастващ размер, дълбочина на проникване или локално разпространение на първичния тумор). Категориите T1-4 се определят в зависимост от различни характеристики на първичния тумор според локализацията му в съответния орган, както следва:

- Размерът на тумора се взема предвид при тумори на гърда, щитовидна жлеза, устна кухина и др. Например при гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ) T1 означава тумор 2 cm или по-малко в най-големия си размер, при T2 размерът е от 2 до 5 cm, при T3 – от 5 до 10 cm и T4 – над 10 cm.
- Дълбочината на инвазия е определяща при тумори на дебело черво, пикочен мехур, меланом и др. Например при пикочен мехур T1 означава ангажиране на субепителна съединителна тъкан, T2 – на

muscularis propria, T3 – на перивезикална тъкан, T4 – на структури извън пикочен мехур.

- Ангажирането на съседни структури (локално разпространение) определя категорията T при бял дроб, ларинкс, панкреас и гр. Например при ларинкс (глотис) T1 означава ангажиране на едната или двете гласни връзки, със запазване на подвижността им; T2 – разпространение на тумора към супраглотис или глотис, с нарушаване на подвижността на гласните връзки; T3 – туморът е ограничен в ларинкс, с фиксация на гласните връзки и T4 – ангажиране на съседни структури.

- Други характеристики или комбинация от гореизброените се вземат предвид при определяне на категорията T при гърда (размер и разпространение към съседни структури – например гърдна стена), черен дроб (туморна множественост), орофаринкс (p16+/HPV+ или p16-/HPV- тумори) и гр.

При повечето локализации pT категориите съответстват на cT категориите, но има някои изключения, например:

- При меланом няма cT, а само pT категории, които се определят след ексцизия на тумора.
- При тумори на тестис няма cT категории и pT се определя след орхиектомия (с изключение на Tis и T4)
- При карцином на простата няма категория pT1 и т.н.

За означаване на множествени тумори в един орган се използва наставката *m* – T2(m) (щитовидна жлеза) или се отбелязва броят първични тумори – T1c(3) (гърда).

Категория N

Означенията, които се използват за категория N, са следните: *NX* (регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени – например не е извършено клинично или патоанатомично изследване), *N0* (няма метастази в регионални лимфни възли), *N1-3* (увеличаващо се засягане на регионални лимфни възли – на брой, размер на метастаза, ангажирани региони). Категориите N1-3 се определят в зависимост от:

- Само наличие или отсъствие на метастази – например при тумори на бъбрек категория N1 означава наличие на метастази в регионални лимфни възли, без други уточнения.
- Брой на засегнатите регионални лимфни възли – например при тумори на стомах N1 се определя при 1-2 засегнати регионални лимфни възела, N2 – при 3 до 6 и N3 – при 7 и повече.
- Брой на засегнатите лимфни възли и размер на метастазата в тях – например при тумори на бъбречно легенче и уретер N1 означава един лимфен възел с метастаза 2 cm или по-малка; N2 – един лимфен възел с метастаза по-голяма от 2 cm или множество лимфни възли.
- Локализация на засегнатите регионални лимфни възли – например при тумори на бял дроб N1 се отнася до ипсилатерални перибронхиални и/или хилусни и интрапулмонални възли, N2 – ипсилатерални медиастинални и/или субкаринни възли, N3 – контралатерални медиастинални, хилусни, скаленни или супраклавикуларни възли.

За определяне на категорията N обичайно се изисква изследване на определен минимален брой регионални лимфни възли, който е описан към всяка локализация. Например при карцином на гърда обичайно се

изследват минимум 6 лимфни възела, при колоректален рак – минимум 12 и т.н. Ако са изследвани по-малко от обичайния брой лимфни възли и в нито един от тях не са открити метастази, се определя категория pN0, а не pNX. Изследване на лимфни възли без патоанатомична оценка на първичния тумор се означава с cN, а не с pN. При повечето локализации pN категориите съответстват на cN категориите, но има някои изключения, например: гърда, глава и шия, *Merkel*-клетъчен карцином и гр. Категорията N се използва и за описание на сентинелни лимфни възли като се добавя (sn): NX(sn) – сентинелните лимфни възли не могат да бъдат оценени, N0(sn) – няма метастази в сентинелни лимфни възли, N1(sn) – наличие на метастази в сентинелни лимфни възли. Оценка на сентинелни лимфни възли без патоанатомична оценка на първичен тумор се отбелязва с cN(sn), а не с pN(sn).

Категория M

Означенията, които се използват за категория M, са следните: M0 (няма далечни метастази) и M1 (наличие на далечни метастази). MX не се използва. Ако няма доказателство за наличие на далечни метастази, се определя cM0. Категорията pM0 е невалидна. При някои локализации категорията M1 може да бъде разделена на подкатегории, например: простата – M1a (нерегионални лимфни възли), M1b (кости), M1c (други локализации).

Групиране по стадий

След определяне на категориите T, N и M те се групират по стадий, следвайки алгоритъм, разработен за всяка локализация. Например карцином на гърда T2N1M0 = стадий IIB, карцином на простата T3N0M0 = стадий III и т.н. Стадиите са формуирани така, че случаи, принадлежащи към един и същи стадий, са със сходна преживяемост, т.е. стадиите са хомогенни по отношение

на преживяемост. Освен това, между отделните стадии съществува статистически значима разлика в преживяемостта, специфична за отделните видове злокачествени тумори. Например преживяемостта на пациенти с карцином на гърда като цяло е по-висока от тази на пациенти с карцином на яйчник, но и при двете заболявания преживяемостта на пациенти в стадий I е статистически значимо по-висока от тази на пациенти в стадий II.

Освен категориите T, N и M, при определяне на стадий при някои диагнози се използват и специфични за болестта неанатомични фактори, например:

- При тумори на тестис е въведена допълнителна категория S – серумни туморни маркери: SX (анализ на серумни туморни маркери не е извършен или резултатите не са налични), S0 (нива на серумни маркери в нормални граници), S1-3 (определят се в зависимост от стойностите на LDH – лактат дехидрогеназа, hCG – човешки хорионгонадотропин и AFP – алфафетопротеин). По този начин комбинацията всяко pT/ТХ всяко N M1a е стадий IIIA, когато е S0, но е стадий IIIB когато е S2.
- Грейг или степен на диференциация (G) участва в определянето на стадий при саркоми на меки тъкани, например T1N0M0 е стадий IA, когато е G1 (ниска степен на малигненост, високо диференциран тумор), но е стадий II при G2-3 (висока степен на малигненост, ниско диференциран тумор).
- Честота на митози е фактор, който се взема предвид при определяне на стадий при ГИСТ (гастроинтестинален стромален тумор). Например T1N0M0 е стадий IA, когато честотата на митози е ниска, но е стадий II при висока честота на митози.

При колебание кой стадий да се определи от две съседни стойности на стадия се избира по-ниската – по-малко напреднало заболяване.

Неизвестна локализация на първичния тумор

Когато при пациент са установени метастази в лимфни възли, но не се открива първичния тумор, въпреки проведените изследвания, стадият може да се определи въз основа на предположение къде може да е първичният тумор според информацията от засегнатите лимфни възли. Например при пациент пушач на 62 години след биопсия е открита метастаза от плоскоклетъчен карцином с размер 2 cm в цервикален лимфен възел. Резултатите от допълнителни изследвания не показват други данни за разпространение на болестта. В този случай може да се предположи, че туморът е с произход от фаринкс или ларинкс и да се определи T0N1M0 – стадий III. Подобен подход може да се приложи, когато се диагностицира метастаза от карцином на гърда в аксиларен лимфен възел, но не се открива първичният тумор (T0).

Свързани класификации

TNM класификацията е свързана и с други класификации, експлоатирани в онкологията, за да се осигури синхронизиране на използваните термини и определения. Кодовете за локализация на туморите (топографски кодове) са от Международната класификация на болестите за онкология (МКБ-О-3)⁴, морфологичните диагнози са от серията WHO Classification of Tumours (за информация относно тези публикации: www.iarc.fr). Класификацията на гинекологични тумори на FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) е представена в съответните раздели на TNM класификацията. Класификацията от Lugano за стадиране на лимфом на *Hodgkin* и на неходжкинови

лимфоми⁵ е възприета и включена в TNM класификацията. Крамка TNM, разработена от GICR (Global Initiative for Cancer Registry Development) (<https://gicr.iarc.fr/>) с цел осигуряване на възможност за приблизителна оценка на стадия, дори когато подробни данни не са налични, е включена като отделен раздел в Осмото издание на TNM. Класификацията от Торонто⁶ за стадиране на тумори в детска възраст също е включена като отделен раздел в Осмото издание на TNM.

Алгоритми за лечение

Стадият на злокачествените болести е в основата на разработени алгоритми за лечението им, заедно с други фактори, определящи терапевтичните решения. Примери може да се намерят в клиничните ръководства на NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (<https://www.nccn.org/>), ESMO (European Society for Medical Oncology) (<https://www.esmo.org/>), ASCO (American Society of Clinical Oncology) (<https://www.asco.org/>), ESSO (European Society of Surgical Oncology) (<https://www.essoweb.org/>), ESR (European Society of Radiology) (<https://www.myesr.org/>) и др.

Приложение при контрол на рака

Информацията за стадий на злокачествените болести се събира и съхранява в популационни ракови регистри и клинични бази данни. След като е послужила на клиницистите за определяне на прогнозата и лечението на пациента, тази информация се използва в научни проучвания и за целите на контрола на рака – планиране на различни дейности на популационно ниво и оценка на ефективността им.

Според препоръките на СЗО анализът на стадийното разпределение на случаите със злокачествени болести, за които се планират мерки за скрининг и ранна диагности-

ка, е един от факторите при вземане на съответни решения, заедно с показателите за заболяемост и смъртност (<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/en/>). Популационно проучване, направено в България, в условия на опортюнистичен скрининг, показва, че при карцином на гърда най-голям е относителният дял на диагностицираните в стадий II и III⁷, докато в държава, където функционират организирани скринингови програми, най-голям е относителният дял на пациентите с карцином на гърда в стадий I⁸. Освен за планиране, анализът на стадийното разпределение се използва и за мониториране на ефективността на предприетите действия, например скрининг. В държава, където функционират организирани скринингови програми, например за карцином на гърда, се наблюдава тенденция за увеличаване на заболяемостта в стадий I и намаляване на тази в стадий II⁹, което се отчита като добър резултат от прилагане на скрининг, защото преживяемостта на пациентите, диагностицирани в по-ранен стадий, е по-висока. В България се увеличава заболяемостта в стадий I на карцином на гърда, но без статистически значимо намаляване на заболяемостта в стадий II; заболяемостта в стадий IV намалява и се увеличава тази в стадий III, което насочва към сравнително по-своевременна диагностика, но вече при наличие на симптоми.⁷ Резултати от подобни анализи и за други локализации, подлежащи на ранна диагностика (маточна шийка, дебело черво и др.), могат да послужат при вземане на решения за въвеждане или оптимизиране на вече предприети действия.

Анализът на преживяемостта на пациентите според стадия на диагностициране на злокачествената болест се следи от клиницистите като ориентир за ефективност на приложеното лечение. Проучване на преживяемостта на пациенти от

Европа показва различия между отделните региони, с най-ниска преживяемост в Източна Европа.⁸ Това насочва към вероятни слабости в медицинското обслужване на пациентите, свързани с несвоевременен достъп до специализирана грижа, недостатъчни ресурси и дргуи, на които е необходимо да се обърне внимание с цел да бъдат отстранени. Проследяването на тенденциите в преживяемостта по стадии също дава представа за напредъка в лечението чрез въвеждане на нови по-ефективни методи и медикаменти.¹⁰

Коректното регистриране на стадия е един от критериите, които се следят при акредитация и сертификация на онкологични лечебни заведения (www.eusoma.org/en/recommendations/breast%2dcentre%2drequirements/).¹¹ Поредица от проучвания, проведени в България¹²⁻¹⁷, показват ефекта върху лечението и съответно – върху преживяемостта на пациентите, когато се допускат пропуски в стадирането им.

Заклучение

Разнообразните полезни приложения на TNM класификацията на злокачествените тумори, някои от които представени в настоящата статия, подчертават важността на това тя да се познава добре и използва правилно в комплексната грижа за пациента и контрола на злокачествените болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denoix PF. Nomenclature des cancer. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944: 69–73; 1945: 82–84; 1950: 81–84; 1952: 743–748
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. Cancer Staging Manual, 8th edn. New York: Springer, 2017
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. UICC, 2017

4. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, eds. WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3rd edn. Geneva: WHO, 2000
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068
6. Gupta S, Aitken J, Bartels U, et al. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *LANCET Oncol* 2016; 17: 163–172
7. Димитрова Н. Рак на гърдата – има ли неизползван потенциал за профилактика и ранна диагностика в България. *АртТрейсър*, 2019, стр. 35-48
8. Minicozzi P, Walsh PM, Sanchez MJ et al. Is low survival for cancer in Eastern Europe due principally to late stage at diagnosis? *Eur J Cancer* 2018; 93: 127-137
9. Baeyens-Fernandez JA, Molina-Portillo E, Pollan M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018; 18: 781
10. Majano B, Di Carlo V, Niksic M, et al. CONCORD Working Group. Worldwide comparison of colorectal cancer survival by topography and stage at diagnosis (CONCORD-2). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8): viii562–viii575
11. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *The Breast* 2020; 51: 65-84
12. Гаврилов И, Димитрова Н, Гаврилова И. Последствия от неспазване TNM-класификацията при стадиране на карцином на гърда, влияещи върху преживяемостта на пациентите. *Онкология* 2014; 4: 40-44
13. Димитрова Н, Гаврилов И, Седлоев Т. Модели на терапевтично поведение и степен на спазване на стандартите при пациенти с неуточнен стадий рак на гърдата в България. *Онкология* 2014; 4: 10-17
14. Чакалова Г, Димитрова Н. Грешки при стадирането на онкогинекологичните заболявания. *Онкология* 2016; 2: 10-14
15. Чакалова Г, Димитрова Н. Стадиране, лечебно поведение и анализ на преживяемост пари пациентите с рак на маточно тяло, оперирани в различни лечебни заведения в България. *Мединфо* 2013; 11: 34-38
16. Нейков К, Димитрова Н. Карцином на простатата в България – епидемиология и клинични аспекти. *Онкология* 2014; 4: 19-22
17. Димитрова Н, Гаврилов И. Степен на спазване на медицински стандарти – един от основните фактори, влияещи върху преживяемостта на пациенти с рак на млечна жлеза в България. *Онкология* 2015; 1: 30-38

////////////////////////////////////
**МОЛЕКУЛЯРНИ ПОДТИПОВЕ ПРИ МУСКУЛО-
ИНВАЗИВЕН УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ –
ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ АСПЕКТИ**
////////////////////////////////////

доц. Милка Георгиева, дбн

УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ, София

МОЛЕКУЛЯРНИ ПОДТИПОВЕ ПРИ МУСКУЛО-ИНВАЗИВЕН УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ – ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ АСПЕКТИ

доц. Милка Георгиева, дбн

УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУА, София

ОБЗОР

На молекулярно ниво мускулоинвазивният карцином на пикочен мехур (МИКПМ) е хетерогенна болест, характеризираща се с геномна нестабилност и висока мутационна честота. На базата на разлики в биологичните процеси или активиращи сигнални пътища различни подгрупи на болестта се дефинират в молекулярни субтипове. Информацията от тях води до създаване на подобрени терапевтични стратегии. Това класифициране е възможно чрез транскриптомно профилиране, осъществяващо по-прецизирано стратифициране на пациентите по прогноза и терапевтични избори.

Статията анализира съвременните представи за молекулярните субтипове на МИКПМ, насочващи към различни биологични процеси или сигнални пътища, активиращи различни подгрупи на болестта. Разглежда се и произтичащата от тях информация и възможностите за създаване на подобрени терапевтични стратегии.

Увод

Повечето тумори на пикочния мехур са уротелни карциноми, класифицирани според Европейската асоциация по урология (EAU) или като мускуло-неинвазивни (МНИКПМ), или мускулоинвазивни уротелни карциноми (МИКПМ).¹ Обикновено МИКПМ се диагностицира *de novo*, но може да възникне в 10-20% от случаи с МНИКПМ, които евентуално прогресират. На молекулярно ниво МИКПМ е хетерогенна болест, характеризираща се с геномна нестабилност и висока мутационна честота. На базата на

разлики в биологичните процеси или активиращи сигнални пътища различни подгрупи на болестта се дефинират в молекулярни субтипове, като информацията от тях води до създаване на подобрени терапевтични стратегии. Това класифициране е възможно чрез транскриптомно профилиране за по-прецизирано стратифициране на пациентите по прогноза и терапевтични избори.²

Молекулярна класификация

Молекулярните субтипове на МИКПМ насочват към различни биологични процеси

или сигнални пътища, активиращи различни подгрупи на болестта, като информацията от тях води до създаване на подобрени терапевтични стратегии. Голям брой изследователски групи описват молекулярни класификации на уротелни тумори. Предложени са няколко експресионни схеми, част от които обхващат пълния спектър на немататичните уротелни тумори³⁻⁸, а други се фокусират върху МНИКПМ или МИКПМ⁹⁻¹⁶. Тези класификации значително допринасят за по-доброто проучване на биологията на уротелните тумори.

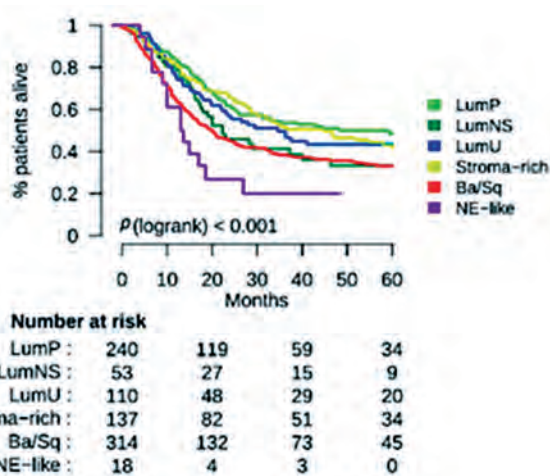
Специфични геномни промени се срещат в отделни молекулярни субтипове, включващи мутации в гени, участващи в регулацията на клетъчния цикъл, хроматиновото ремоделиране и експресията на тирозинкинази. Няколко проучвания доказват клинично значение на молекулярното стратифициране на МИКПМ, като показват увеличена чувствителност към химиотерапия и имунотерапия при специфични субтипове на МИКПМ.^{12, 17-19} Наличието на множество класификации на различни субтипове се дължи на факта, че данните са получени от неприпокриващи се бази данни и са използвани различни методи. Независимо от това, те споделят много характеристики, включително субтип-специфични молекулярни белези, и има сериозно припокриване между някои субтипове от различни класификационни системи.²⁰

За постигане на международен консенсус за молекулярните субтипове на МИКПМ най-ново проучване анализира публикуваните схеми на класификация и допълнително стратифицира дефинираните субтипове на луминални и базални категории (сходни на тези при карцином на гърда) в шест отделни субтипа: луминално-папиларен (LumP), луминален неопределен (LumNS), луминален нестабилен (LumU), стромален (Stroma-rich), базално/плоскоклетъчен (Ba/Sq) и невроендокринно-

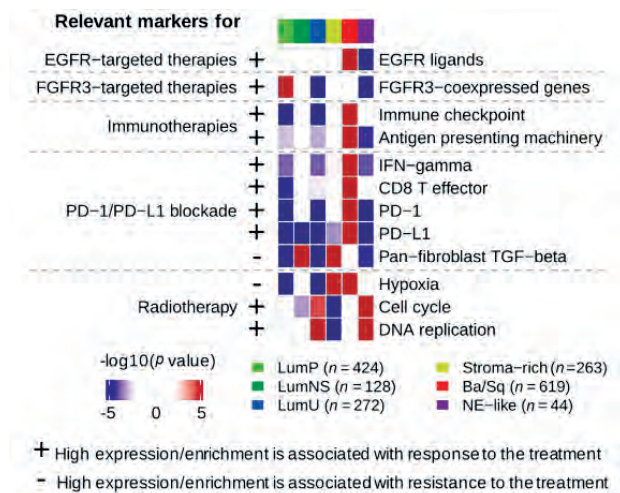
подобен (NE-like).² Общата преживяемост (ОП) силно корелира с консенсусните класове и е изчислена чрез мултивариантен Сохмодел, отчитайки туморен стадий, лимфни възли, метастази и възраст на пациентите ($p < 0.001$) (Фиг. 1). Луминално-папиларният (LumP) клас се използва като референтен за преживяемост. Пациенти със стромални тумори имат сходни резултати с LumP (HRстромален/LumP = 0.98, IC95% 0.65-1.49) и тяхната преживяемост е независима от статуса на диференциация на туморната проба. По подобен начин LumNS тумори имат сходна прогноза с LumP. Класът LumU се свързва с по-лоша прогноза (HRLumU/LumP = 1.49, IC95% 0.93-2.39). Туморите Ba/Sq се свързват с лоша прогноза (HRBaSq/LumP = 1.83, IC95% 1.30-2.58, $p < 0.001$), а NE-сходните тумори се свързват с най-лошата прогноза (HRNE-like/LumP = 2.34, IC95% 1.09-5.05, $p < 0.03$).²

Клинични характеристики на молекулярните субтипове

Всеки субтип има отличителни молекулярни характеристики, риск от прогресия и чувствителност към специфична системна терапия.



Фигура 1. Петгодишна обща преживяемост, стратифицирана според консенсусен клас (Адаптация по: Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, et al., 2020²)



Фигура 2. Избрана е група от клинично приложими сигнатури, анализирани са гените във всяка отделна серия, като е тествано значението на диференциалната експресия на всеки консенсусен клас по отношение на другите. Неатарс показват комбинираните стойности за всички данни. Плюс/минус анотацията показва връзката на висока генна експресия с чувствителност/резистентност към съответната терапия (Адаптация по: Katoou A, de Reynies A, Allory Y, et al., 2020²)
Ba/Sq = basal/squamous; EGFR = epithelial growth factor receptor; FGFR = fibroblast growth factor receptor; IFN = interferon; LumNS = luminal nonspecified; LumP = luminal papillary; LumU = luminal unstable; NE = neuroendocrine; TGF = transforming growth factor.

Субтип LumP (24%) се среща най-много при неинвазивния (pTa) фенотип (папиларна архитектура с нисък риск за прогресия) и е силно асоцииран с LumP FGFR3 транскрипционна активност. Тези тумори могат да са чувствителни към неoadjuвантна *cisplatin*-базирана терапия, както и към пан-FGFR-инхибитори (*infigratinib*), независимо от мутационния или транслокационен статус на FGFR3. Нови FGFR3-инхибитори са с доказана клинична полза при 20% от пациентите с МИКПМ с мутирал или транслоциран FGFR3-тирозинкиназен рецептор и при 40% със свръхекспресия на FGFR3.²¹⁻²³

Субтип LumNS (8%) има висока стромално-инфилтрационна сигнатура, основно миофибробластна. Експресира също CD274 (PD-L1) и CTLA4-маркери, като определя фенотип, чувствителен към имунни

чекпойнт инхибитори (*atezolizumab*).

Субтип LumU (15%) е наскоро дефинирана категория, характеризира се с експресия на луминални маркери (уроплакуни), както и на KRT20 и SNX31. Тъй като е нова категория, засега няма информация за чувствителност към определена терапия.

Стромалният субтип (15%) има средни нива на уротелна диференциация. Характеризира се със стромална инфилтрация със свръхекспресия на сигнатури за гладка мускулатура, ендотелни фибробласти и миофибробласти, както и за свръхекспресия главно на B- и T-клетъчни маркери.

Субтип Bas/Sq (35%) е по-често срещан при жени, отколкото при мъже, показва плоскоклетъчна диференциация и експресира базални кератини и имунни маркери за цитотоксични лимфоцити и НК-клетки. Подходящо за този субтип е приложението на *cisplatin*-базирана неoadjuвантна химиотерапия и имунотерапия. Не е чувствителен към лъчелечение. Bas/Sq-туморите експресират също и високи нива на EGFR и лигандите му ($p < 0.001$) и това може да се свърже с чувствителност към EGFR-таргетни терапии.

NE-сходният субтип (3%) експресира невроендокринни и невронни гени с високи нива на пролиферация. Често срещано е едновременно инактивиране на TP53 и RB1. Както при невроендокринните неоплазми, възникващи на други места, тези тумори се повлияват от комбинирана терапия с *cisplatin* и *etoposide*.

Клинично свързани сигнатури

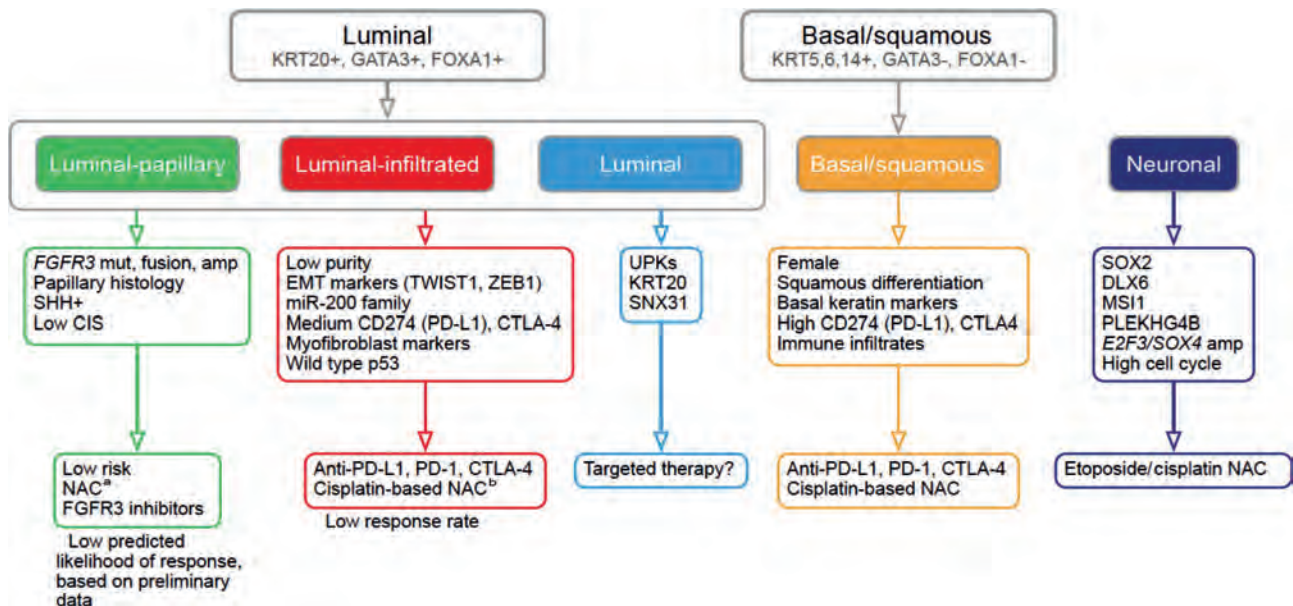
Въпреки че субтип-специфичните персонализирани терапии биха могли да оптимизират резултатите при пациентите, корелациите между субтипозите и лекарствата трябва да се верифицират в проспективни проучвания, преди да се въведат в клиничната практика (Фиг. 4). Предложеното моле-

% of MIBC	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Class Name	Luminal Papillary (LumP)	Luminal Non-Specified (LumNS)	Luminal Unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/Squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
Differentiation	Urothelial / Luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Mutations	FGFR3 (40%), KDM6A (38%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%) TMB +, APOBEC +		TP53 (61%), RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)*
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variant (36%)			Squamous differentiation (42%)	Neuroendocrine differentiation (72%)
Clinical	T2 stage +	Older patients + (80+)			Women + T3/T4 stage +	
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

* 94% of these tumors present either RB1 mutation or deletion

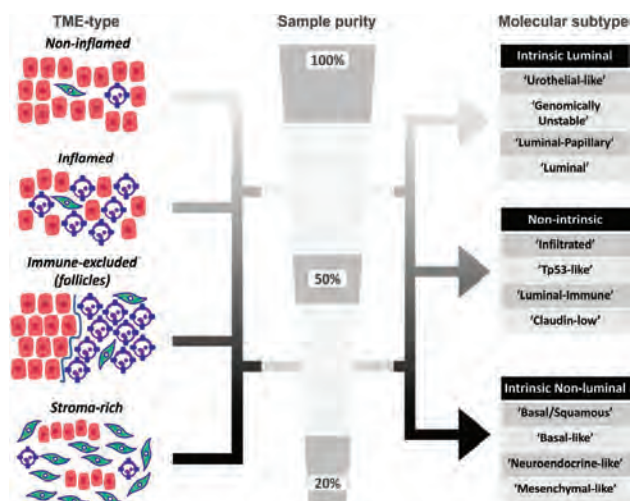
Фигура 3. Обобщение на основните характеристики на консенсусните класове уротелен карцином. Схематично графично представяне на туморните клетки и техните микросреда (имуни клетки, фибробласти и клетки на гладка мускулатура); цветна скала на диференциация, показваща характеристики, свързани с консенсусните класове, включваща луминално-базален градиент и невроендокринна диференциация; таблица с доминантните характеристики, като онкогенни механизми, мутации, стромален инфилтрат, имунен инфилтрат, хистология, клинични характеристики и средна обща преживяемост (Адаптация по: Katoou A, de Reynies A, Allory Y, et al., 2020²)

Ba/Sq = basal/squamous; LumNS = luminal nonspecified; LumP = luminal papillary; LumU = luminal unstable; MIBC = muscle-invasive bladder cancer; NE = neuroendocrine; NK = natural killer



Фигура 4. Схема за проспективно хипотетично тестване в клинични проучвания (Адаптация по: Robertson et al, 2017⁹)

CIS = carcinoma in situ; NAC = neoadjuvant chemotherapy. a. ниска вероятност за отговор, основана на предварителни данни; b. ниска честота на отговор



Фигура 5. Схема на влиянието на различни микросреда, отразяващи се на чистотата на пробите и повлияващи РНК-молекулярната класификация (Адаптация по: Sjö Dahl G, Jackson CL, Bartlett JMS, et al., 2019¹⁵)

кулярно и/или имунохистохимично субтипизиране би могло да се използва за създаване на рамка за проспективни хипотези, тествани в клинични проучвания.

Широкото приложение на субтипизирането на уротелен карцином се възпрепятства от затруднения при получаване на висококачествена РНК и от икономически нецелесъобразни и трудоемки микроарей анализи с необходимост от експертиза в биоинформатиката. Възможно решение на тези трудности е идентифицирането на субтип-специфични маркери, които лесно да се установяват чрез имунохистохимични методи с аналит-специфични антитела, които да отразяват молекулярните субтипове (Фиг. 5).

Няколко проучвания сравняват действието на панели антитела (5 до 28 антитела) с транскриптомните профили при едни и същи кохорти аналити. Резултатите показват, че GATA3 и CK5/6 идентифицират луминални и базални фенотипове с 91% точност спрямо транскриптомния анализ. Но има и противоречиви резултати, дължащи се вероятно на контаминация на пробите с

нормални клетки в транскриптомната и/или туморната хетерогенност между различни пациенти или в тумор на един пациент.^{24, 25}

Заклучение

За момента липсват достатъчно доказателства за практическо/клинично приложение на молекулярните или фенотипните субтипове уротелни тумори.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1
2. Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020; 77 (4): 420-433
3. Blaveri E, Simko JP, Korkola JE, et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4044-4055
4. Dyrskjot L, Thykjaer T, Kruhoffer M, et al. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003; 33: 90-96
5. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res* 2010; 70: 3463-3472
6. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3377-3386
7. 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: 423-432
8. Volkmer J-P, Sahoo D, Chin RK, et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2078-2083
9. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017; 171: 540-556
10. Yoshida T, Kates M, Fujita K, et al. Predictive biomarkers for drug response in bladder cancer. *Intern J Urol* 2019; 26 (11): 1044-1053
11. Rebouissou S, Bernard-Pierrot I, de Reynies A, et al. EGFR as a potential therapeutic target for a subset of muscle-invasive bladder cancers presenting a basal-like phenotype. *Sci Transl Med* 2014; 6: 244ra91

12. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; 25: 152-165
13. Marzouka N, Eriksson P, Rovira C, et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep* 2018; 8: 3737
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507: 315-322
15. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* 2017; 242: 113-125
16. Mo Q, Nikolos F, Chen F, et al. Prognostic power of a tumor differentiation gene signature for bladder urothelial carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 448-459
17. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1909-1920
18. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017; 72: 544-554
19. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018; 554: 544-548
20. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, et al. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep* 2015; 5: 10957
21. Schuler M, Nogova L, Heidenreich A, et al. 859P Anti-tumor activity of the pan-FGFR inhibitor rogaratinib in patients with advanced urothelial carcinomas selected based on tumor FGFR mRNA expression levels. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): mdx371.013
22. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 2018; 8: 812-821
23. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 338-348
24. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use. *E Bio Medicine* 2016; 12: 105-117
25. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* 2017; 242: 113-125

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

**РАЗШИРЕНО ГЕНОМНО ПРОФИЛИРАНЕ,
ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ КЛЕТКИ И
ЦИРКУЛИРАЩА ТУМОРНА ДНК ПРИ МУСКУЛО-
ИНВАЗИВЕН УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ –
ВЪЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ
В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

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

чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Медицински университет, София, Катедра по медицинска генетика
Българска академия на науките

РАЗШИРЕНО ГЕНОМНО ПРОФИЛИРАНЕ, ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ КЛЕТКИ И ЦИРКУЛИРАЩА ТУМОРНА ДНК ПРИ МУСКУЛО- ИНВАЗИВЕН УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ – ВЪЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

ил. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Медицински университет, София, Катедра по медицинска генетика
Българска академия на науките

ОБЗОР

Направен е преглед на литературата за геномни профили и генетична хетерогенност на мускулоинвазивен уротелен карцином (МИУК). Разгледани са няколко молекулни класификации, които прерастват в консенсусна молекулна класификация. В нея МИУК-и са разпределени в шест молекулни класове, които се различават по патогенетични механизми, инфилтрация с имунни и стромални клетки, по хистология, клинична характеристика и прогресия на болестта. Тази консенсусна класификация ще помогне за бъдещи клинични проучвания и за валидиране на прогностични и предиктивни биомаркери. Геномната характеристика на МИУК, която определя биологичната природа на тази комплексна болест, може да доведе до развитие на по-ефективна терапия.

Представени са данни от метаанализ на циркулиращи туморни клетки (ЦТК-и) при пациенти с УК-и, които доказват, че те са независим биомаркер за лоша прогноза. Течната биопсия може да се използва като неинвазивен метод за потвърждаване на диагноза на карцином, но са необходими допълнителни проучвания преди да бъде използвана в клиничната практика.

Разгледана е ролята на свободната циркулираща туморна ДНК (цтДНК) като неинвазивна алтернатива на туморната биопсия. Анализът на цтДНК се използва за избор на таргетни терапии при някои тумори с известни мутации в *EGFR* и *KRAS*. Той представлява чувствителен метод за проследяване на пациенти с УК-и в различен стадий на развитие и разкрива потенциал за развитие на индивидуализирана терапия на карцинома на пикочен мехур.

Увод

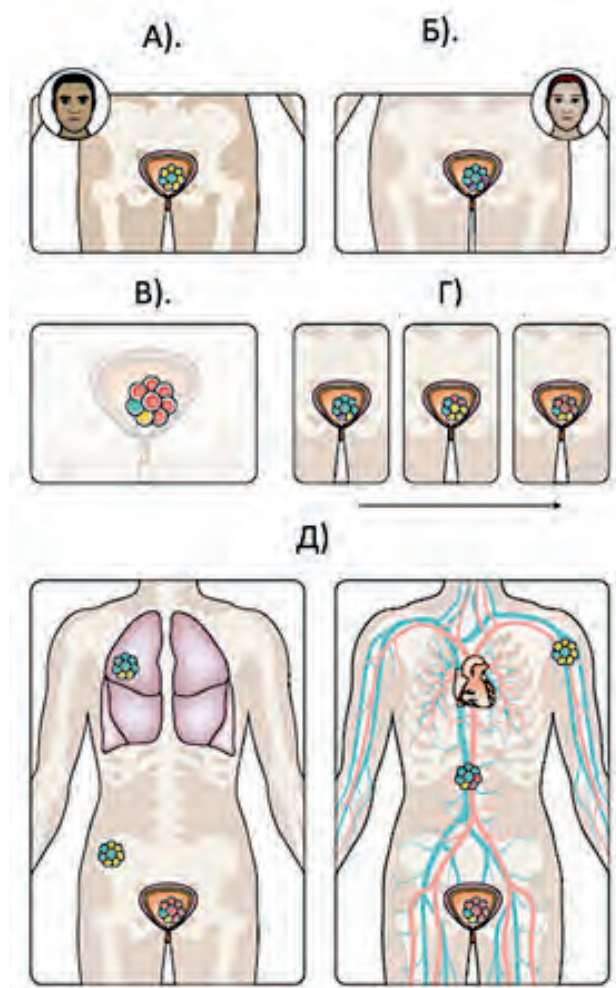
Мускулоинвазивният уротелен карцином (МИУК) е 25% от всички уротелни тумори на пикочен мехур (ПМ). Той е с лоша прогноза и представлява основна причина за смъртност при болни с такава диагноза, затова познанията за тяхната геномна характеристика са много важни за клиничната практика. Болестта представляват обект на мултинационални изследвания с новите технологии на секвениране от следваща генерация (NGS) с цел да бъде разкрита молекулна им патогенеза.¹

Уротелните карциноми, подобно на другите ракови болести, се характеризират с вътретуморна и междутуморна хетерогенност на геномно, транскрипционно и клетъчно ниво.² Разнообразните молекулни сигнатури и клетъчни образи се развиват динамично в хода на клоналната експанзия на туморите, на тяхната прогресия и метастазиране. Туморната хетерогенност определя прогнозата на пациентите и ефекта от терапията. При разработване на нови лечебни стратегии се търсят корелации между генните сигнатури на туморите и отчитаните клинични параметри (преживяемост без прогресия (ПБП), туморна регресия и рецидиви). Резистентност на лечение с таргетни лекарства може да се дължи на развитие на клетъчни клонове, които не съдържат съответна биологична мишена. Терапията с конвенционални лекарства, които не са насочени към определен молекулен дефект (химиотерапия и имунотерапия), може да не бъде ефективна при обща промяна на клетъчния фенотип и на геномната характеристика на тумора. При тумори с различна локализация са доказани определени фенотип-генотип корелации, напр. при белодробен карцином началните водещи активиращи мутации, стимулиращи развитие на туморен клон, са *EGFR*, *TP53*, *BRAF* и *MET*, но в хода на туморна прогресия настъпват

по-късни дефекти в *PIK3CA*, *NF1* и други гени, участващи в ДНК-репарация и в хроматиновата организация.

Разширено геномно профилиране на МИУК

Туморната генетична хетерогенност на уротелните карциноми има следните универсални характеристики: (а) генетична хетерогенност между различни пациенти; (б) интратуморна хетерогенност в един пациент – субклонални мутации, специфични



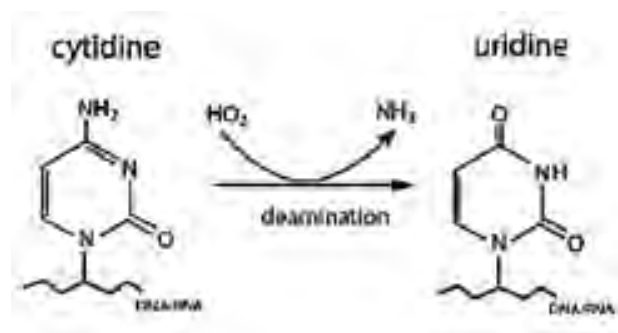
Фигура 1. Видове генетична хетерогенност на уротелни тумори: (А) между пациенти; (Б) вътретуморна; (В) в процеса на прогресия на един тумор; (Г) между тумор и метастази; (Д) между тумор и циркулиращи туморни клетки²

за индивидуалните УК-и, които ги субкласифицират в подгрупи; (в) времева хетерогенност – наличие на идентични първични мутации в начална и късна фаза на туморно развитие, но проявени в различно процентно съотношение, което е в подкрепа на клонален произход на туморите; (г) междугуморна хетерогенност – различен генетичен спектър между множество тумори в един пациент и/или между първичен тумор и метастази; (д) циркулираща хетерогенност – генни различия между туморни маркери и циркулиращи маркери (Фиг. 1).

Разширените геномни изследвания доказваха, че УК-и се нареждат на трето място по мутационен товар след белодробния карцином и меланома (> 7 muts/МВ). Високият мутационен товар на УК-и може да се генерира от външни и вътрешни фактори. От ендеогенните фактори важна роля играе апоптопротеин В, каталитичен полипептидоподобна фамилия от деаминази (АРОВЕС). АРОВЕС-ензимите представляват ДНК-редактиращи ензими от суперфамилията на деаминазите. АРОВЕС-фамилията съдържа 11 гени – АРОВЕС1, АРОВЕС2, АРОВЕС3 (АРОВЕС3А, АРОВЕС3В, АРОВЕС3С, АРОВЕС3Д, АРОВЕС3Е, АРОВЕС3Г, АРОВЕС3Н) и АРОВЕС4. АРОВЕС-ензимите разпознават специфични ДНК/РНК-секвенции. С изключение на АРОВЕС2 и АРОВЕС4, останалите протеини играят роля за вътрешния имунен отговор към вирусни инфекции (вкл. HIV, HBV, HPV), за деаминиране на C>U в RNA/ssDNA, за генериране на хипермутационни сигнатури при развитие на тумори и за селективно деметиране на метилирания цитозин (mC) по време на епигенетични регулаторни процеси.³⁻⁵

АРОВЕС3-генна експресия. Членът на фамилията АРОВЕС3 катализира деаминиране на цитидин (C) в уридин (U) (Фиг. 2).

АРОВЕС3 (АРОВЕС3А, АРОВЕС3В) индуцира разнообразни мутационни сигнала



Фигура 2. Схема, представяща каталитичната функция на АРОВЕС-ензими

тури при УК-и, както и при карцином на маточна шийка, гърба, глава и шия и белодробни карциноми. Тези молекулни нарушения допринасят за лекарствена резистентност. Мутационният спектър на тумори с прогресивно развитие е по-разнообразен и с по-висока честота на АРОВЕС-свързани мутации в сравнение с тумори, които не прогресират. Проектът TCGA (The Cancer Genome Atlas) доказва, че АРОВЕС3-асоциирани мутации са отговорни за 67% от SNPs варианти при МИУК-и. АРОВЕС3-индуцирана мутагенеза се проявява рано в процеса на карциногенеза след цисплатин-базирана химиотерапия. Молекулярният механизъм на АРОВЕС3-свързан свръхмутантен фенотип не е добре изяснен.

Регулиране на АРОВЕС3 генна експресия. Промоторният район на АРОВЕС3-гените съдържа място за свързване на p53-протеина, който представлява главен транскрипционен регулатор на АРОВЕС3. При p53-инактивиране/загуба на функция АРОВЕС3 се активира, повишавайки геномната нестабилност и иницира туморно развитие. Сигналният път на нуклеарния фактор-капа В (NF-κB) също играе важна роля за активиране на АРОВЕС3-транскрипция, като се свързва с множество промоторни райони на гена.

Мутационен спектър на МИУК. Традиционните класификационни системи са

базиран на патоанатомична диагноза на туморния стадий и степента на развитие, но тези параметри не отразяват вътрешната молекулна характеристика на УК-и. Добрата класификационна система трябва да отговаря на следните критерии: (а) точно да определя риска за рецидив и туморна прогресия; (б) да идентифицира пациенти, които са подходящи за химиотерапия, таргетна терапия, имунотерапия и да помага за съставяне на индивидуален план за адювантно лечение; (в) да разкрива молекулни патогенетични механизми за туморно развитие и прогресия; (г) да помага за развитие на нова персонализирана молекулна диагноза и лечение. С развитие на новите NGS-технологии (геномика, транскриптомика, протеомика, епигеномика и др.) се натрупа обширна биологична информация, която позволи молекулно субтипизиране и се очаква да бъде полезна на клиницистите в бъдеще.^{6,7}

През 2012 г. в Университета на Lund е проведен транскриптомен анализ на 308 проби от карцином на ПМ (КПМ) и е определена експресията на 13953 гени. На тази база е въведена петстепенна субкласификация на туморите, погрозделени на: уробазални А (с EGFR-сигнатура, увеличена експресия на гени, асоциирани с ранен клетъчен цикъл, адхезия, уроплакани и др.); геномно нестабилни (с имунна характеристика и повишена експресия на гени, свързани с късен клетъчен цикъл); инфилтрирани; уробазални В и плоскоклетъчен карцином (ПКК)-подобни подтипове (с високо експресирани гени, свързани с имунитета). Уробазални В и ПКК-подобни тумори се характеризират също и с експресия на гени с роля в късен клетъчен цикъл и клетъчна адхезия. Туморите от отделните пет подтипа имат различна прогноза. С добра прогноза са уробазални А и инфилтрирани, докато с лоша прогноза са уробазални В и ПКК-подобни. Молекулните подтипове показват и различна хистопатологична характеристика: в стадий Та са предимно уробазални А тумори; в стадий Т1 са уробазални А и геномно нестабилни. Уробазални А са G1 и G2, а мускул-инвазиращ КПМ (МИКПМ) са с грейд G3. Множество молекулни подтипове на МИКПМ бяха определени благодарение на изследователската дейност с нови технологии на международни колективи (Фиг. 3).



Фигура 3. Международни геномни изследвания на MIBC⁸

По правило МИКПМ-и са субтипизирани по молекулни характеристики в различни подтипове, представени на Табл. 1.

При геномни анализи на 129 туморни проби от МИКПМ е установена висока честота на соматични мутации (5.5 на мегабази), засягащи предимно 32 гена, свързани с регулация на хроматиновата структура, с образуване на активиращи фузионни гени *FGFR3-TACC3* и представляващи потенциални терапевтични мишени при 69% от пробите.

При тумори в начална фаза на развитие най-често мутациите засягат гените *KDM6A*, *TP53*, *PIC3CA* и *FGFR3*, а при последваща прогресия на тумора се включат и други дефектни гени – *TP53*, *MLL3*, *FBXW7* и *SETD2*. Първичният клон, който има потенциал за ранно развитие на инвазивен УК, се характеризира с активен FGF-сигнален път и *PIC3CA*-мутации. Цялостните екзомни профили на химиотерапия-резистентни МИУК придобиват нови мутационни сигнатури след неоадювантна *cisplatin*-базирана

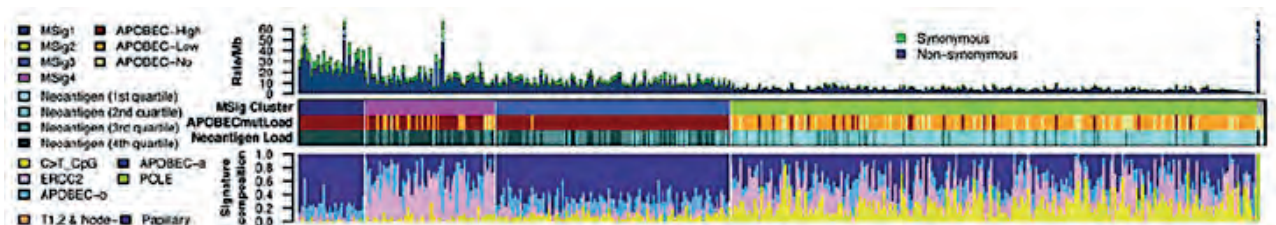
РАЗШИРЕНО ГЕНОМНО ПРОФИЛИРАНЕ, ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ КЛЕТКИ...

Таблица 1. Молекулни класификации на МИКПМ⁹

Съкращения на молекулните класификационни системи	Брой изсл. случаи	Молекулни суб-класификации на МИКПМ	Критерии
UNC 2014 – гва погмuna (University of North Carolina)	308	Базалноподобни и луминален	Луминален подтип: <i>FGFR1</i> -, <i>TSC1</i> -мутации; <i>RBI</i> -делеции, амплификации на <i>CCNE1</i> , <i>E2F3</i> , <i>CCNE1</i> Базалноподобен подтип: клодин-ниско ниво
MDA 2014 – мпу погмuna (MD Anderson Cancer Center)	73	Луминален, p53-подобен, базален	Луминален: активен PPAR-γ, рецептор на естроген, <i>FGFR3</i> -мутации, високо експресиран FGFR3, вероятна чувствителност към FGFR3-блокери p53-подобни тумори: активиран див тип p-53-ген, резистентност към неоаглювантна химиотерапия Базален МИКПМ с висока експресия на маркери, асоциирани с плоскоклетъчна диференциация и p63, лоша прогноза
TCGA 2014 – четири погмuna (The Cancer Genome Atlas)	131	Клъстър I, II, III, IV	Клъстър I: папиломен фенотип, <i>FGFR3</i> -мутации; Клъстър I и II: експресирани гени <i>GATA3</i> , <i>FOXA1</i> , <i>UPK3A</i> и луминални и уроплакинови гени, мутации в <i>RBB2</i> и <i>ESR2</i> Клъстър III: най-чести мутации в <i>TP53</i> , <i>FGFR3</i> , <i>ERCC2</i> , <i>RBI</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>EP300</i> , <i>PIK3CA</i> ; най-чести делеции/амплификации в <i>CDKN2A</i> , <i>NCOR1</i> , <i>YWHAZ</i> , <i>E2F3/SOX4</i> Нарушени сигнални пътища: PI3K/mTOR, FGFR3/RTK/RAS, потенциални мишени за таргетна терапия
TCGA 2017 – пет погмuna	412	Луминален, луминален-инфилтриран, базален-сквамозен, неврален, луминален-папиларен	Луминален, луминален-инфилтриран и луминален-папиларен подтипове: високо експресирани луминални маркери (<i>KTT20</i> , <i>GATA3</i> , <i>UPK1A</i> , <i>UPK2</i> , <i>FGFR3</i>) Луминален-инфилтриран подтип: висока експресия на гени за екстрацелуларен матрикс (ECM) и за гладки мускули Луминално-папиларен подтип има папиларен фенотип Базален-сквамозен: базални маркери (<i>KRT5</i> , <i>KRT6A</i> , <i>CD44</i>); сквамозно-епителни гени (<i>GSDMC</i> , <i>TGM1</i>); имунни маркери (<i>CXCL11</i> , <i>L1CAM</i>)

на терапия, при които преобладават T>A и C>A мутации. Допуска се, че системната химиотерапия ограничава клоновете и води до резистентност.

При клъстърен анализ на мутационни сигнатури на 131 тумори са определени 4 клъстъра от MSig1 до MSig4. MSig1-карциноми имат APOBEC – сигнатура с висок



Фигура 4. Геномни сигнатури – MSig1, MSig2, MSig3, MSig4¹⁰

мутационен товар и вероятност от 75% за 5-годишна преживяемост; MSig2-карциноми имат най-нисък мутационен товар и ниска 5-годишна преживяемост – 22%; MSig4-карциноми са богати както на мутации, асоциирани с ERCC2 сигнатура, така и на ERCC2 мутации (те са по-чести при пушачи в сравнение с непушачи) (Фиг. 4).

При по-широко проучване с цялостни екзомни анализи (WES) на 412 МИКПМ-и и съответен брой контроли са идентифицирани 131660 соматични мутации (SNPs и indels) (средно 5.8 мутации на мегабази).¹¹ Повечето мутации са C>G (27%) и C>T (51%). Анализираните са причините за тази висока мутационна честота и са определени пет мутационни APOBEC-сигнатури: APOBEC3A; APOBEC3B (67% от всички SNPs); C>T транзиция в CpG динуклеотиди (20% от SNPs); POLE-сигнатура при единствена свръхмутантна проба (> 4000 SNPs) и POLE-мутация P286R и пета ERCC2-сигнатура с относително еднакъв спектър, асоцииран с ERCC2-мутации (8% от SNPs).

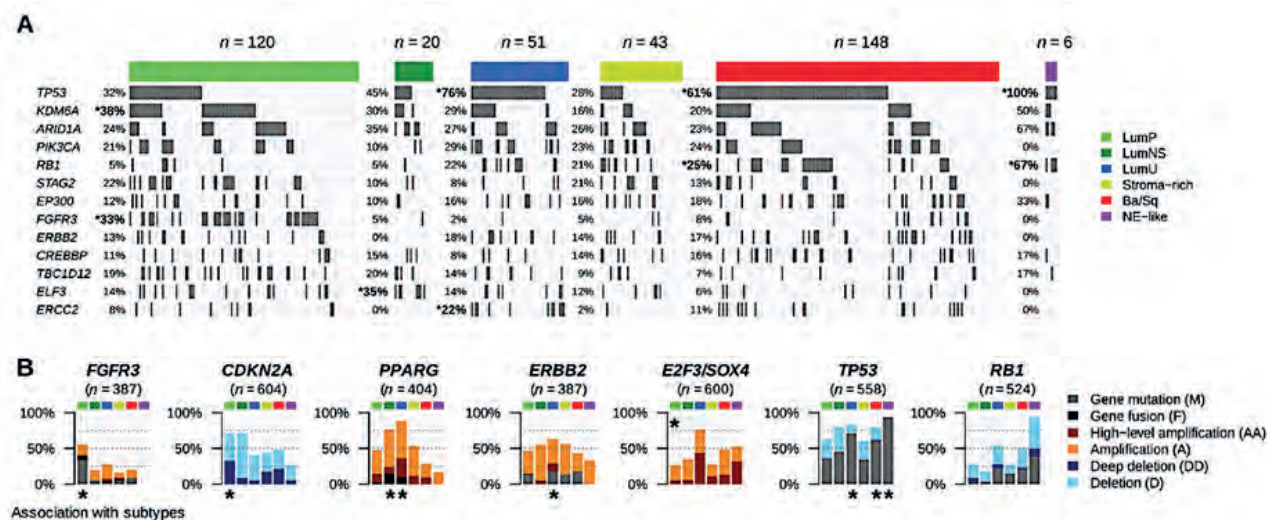
Комплексни изследвания с различни аналитични платформи на TCGA проекта (включващи геномни, транскриптомни, епигеномни, протеомни, микробиомни и други анализи) разкриват много сложна молекулярна характеристика на МИКПМ. Доказано е, че функцията на 58 гени е значително нарушена в резултат на натрупване на голям брой мутации в тях. При цялостно РНК-секвениране са определени 784 генни фузии, от които най-честа е *FGFR3-TACC3*. Интегри-

раният анализ на ДНК-метиране и генна експресия определя 158 гени, които са епигенетично заглушени. От тях най-често са умълчани гените *LXN* (27%), *PERP6* (26%), *NAPRT* (13%) и *SPATCIL* (19%). Данните показват, че МИКПМ са молекулярно хетерогенна болест с различно клинично протичане.

Консенсусна молекулярна класификация

Предложените класификационни системи на различните молекулярни подтипове са обединени и обявени в свободно достъпна база данни (<https://github.com/cit-bioinfo/BLCASubtyping>). Анализът на 1750 транскриптомни профили на МИКПМ от 16 публично достъпни бази данни помогна през 2019 г. да бъде създадена консенсусна молекулярна класификация, включваща 6 класа с различни онкогенетични механизми, хистологични и клинични характеристики и туморно развитие: луминално-папиларен (честота 24%, LumP), луминален неспецифичен (8%, LumNS), луминален нестабилен (15%, LumU), стромален (15%), базално/плоскоклетъчен (35%, Ba/Sq), невроендокринно-подобен (33%, NE-like). Всеки подклас има специфична мутационна характеристика, която е определена на базата на известни 600 профили на копийни варианти (copy number aberrations, CNAs), фузионни гени и генни мутации (Фиг. 5).^{12, 13}

LumP тумори. Те са богати на мутации в *FGFR3* – 33% моногенни дефекти в 55% обединени мутации, фузии и CNA. Следващи по честота на молекулярни дефекти са мута-



Фигури 5. (А) Честота на 13 гени, които имат MutSig стойност < 0.02 и честота > 10% във всички тумори, определящи специфичния молекулен образ на различните консенсусни класове. (В) Разпределение и типове геномни аберации в 7 най-важни гени за МИКПМ – FGFR3, CDKN2A, PPARG, ERBB2, E2F3, TP53, RB1¹²

ции в *KDM6A* (38%); хомозиготни делеции в *CDKN2A* (33%) (най-висока честота при LumP тумори в сравнение с другите класове).

LumNS тумори. Специфичната им молекулна характеристика се определя основно от мутации в *ELF3* (35%), който е транскрипционен активатор с важна роля за уротелната диференциация. Активира се от *PPARG*, който съдържа амплификации или фузии в 75% от LumNS-туморите.

LumU тумори. Те са клас с най-висок соматичен генетичен товар, най-много генетични нарушения, най-висок брой на CNAs и най-много APOBEC-индуцирани мутации. Те включват много висок процент на *PPARG*-аберации (89%) и амплификации на район бр22.3 (76%), който съдържа гените *E2F3* и *SOX4* и амплификации на *ERBB2* (39%), които не са асоциирани с определен клас. Специфична особеност на LumU тумори е асоциираност с мутации в гените *TP53* (76%) и *ERCC2* (22%).

Va/Sq тумори. Те съдържат мутации в *TP53* (58%) и *Rb1* (20%) и са силно асоциирани с делеции в 3p14.2 (49%).

NE-like тумори. Основна характеристика на този клас тумори е, че генът *TP53* (58%)

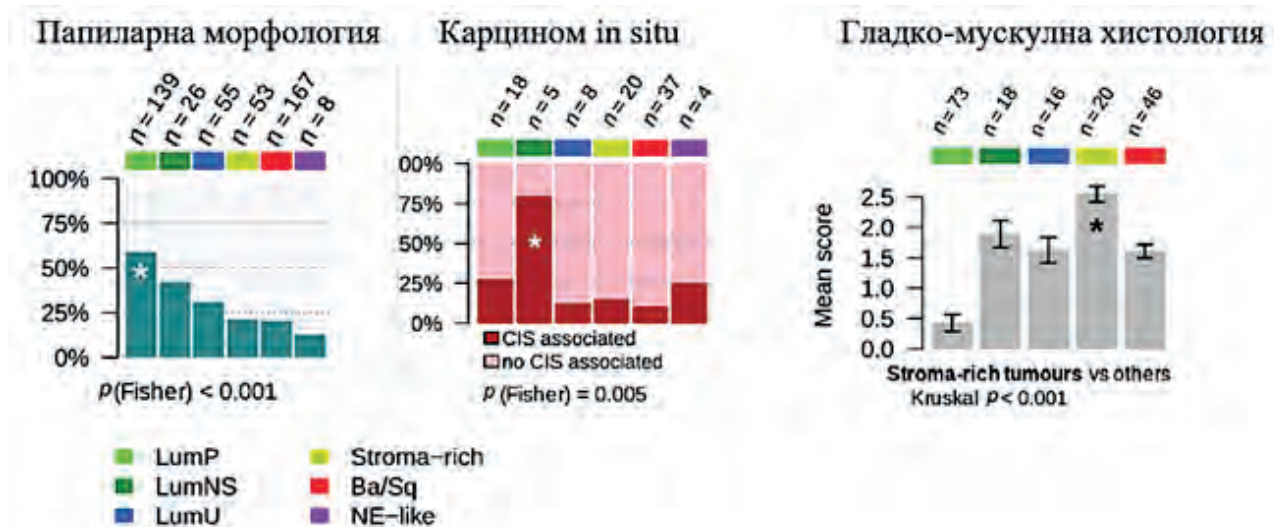
почти винаги съдържа мутации (94%) и се комбинира с *RB1*-мутации или делеции (94%).

Асоциация на консенсусни молекулярни класове с хистологична характеристика¹²

LumP молекулярната характеристика в 59% показват папиларна морфология (Фиг. 6). LumNS туморите най-често асоциират с карцином *in situ* и се характеризират с микропапиларна морфология. Около 79% от Va/Sq туморите със сквамозна хистологична характеристика имат молекулна нарушения, които се включват в Va/Sq молекулен клас. От друга страна, само 42% от тумори с Va/Sq характеристика имат сквамозна патоанатомична диференциация. Около 72% от NE-like туморите асоциират с невроендокринна хистология и 81% от всички тумори с такава патоанатомична находка са включени в NE-like класа (Фиг. 5).

Асоциация на консенсусни молекулярни класове с клинична картина и обща преживяемост¹²

LumP и LumU тумори преобладават в стадий T2 в сравнение с T3-T4. Тумори у по-млади пациенти (< 60-годишна възраст) най-често са от LumP молекулен клас. LumNS



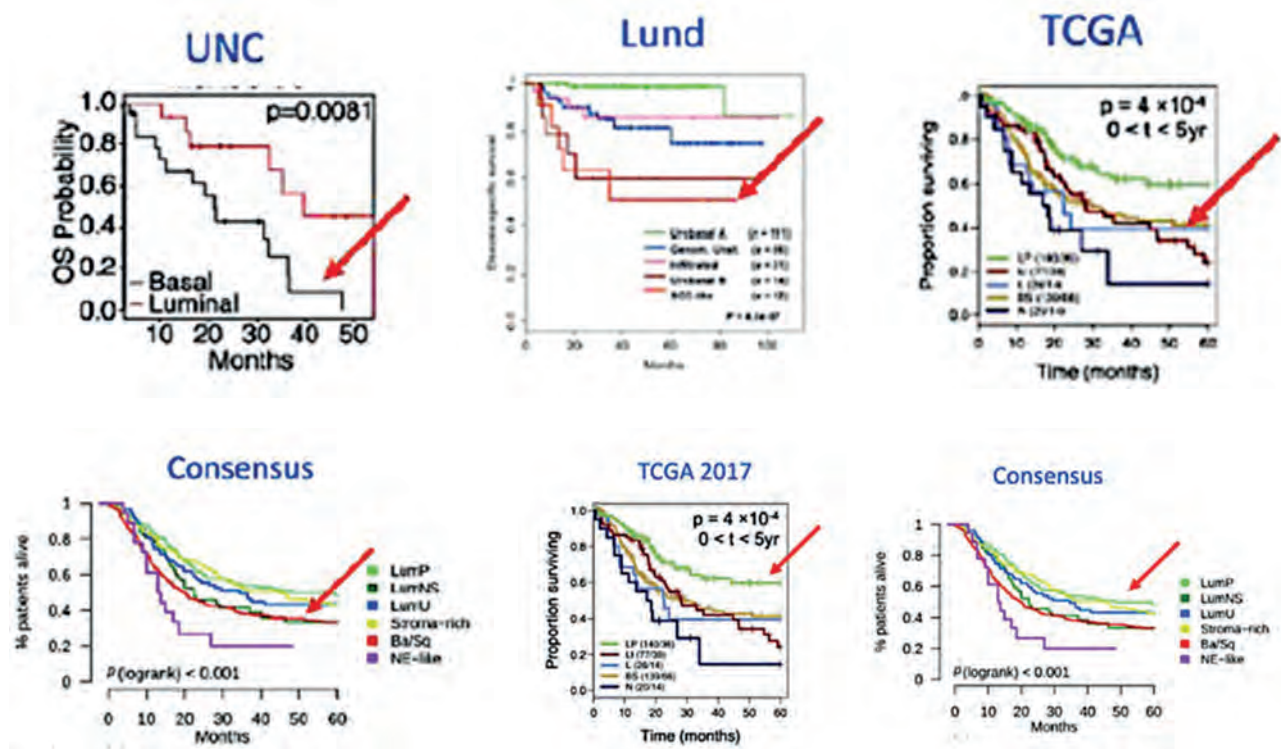
Фигура 6. Хистологична характеристика на консенсусни молекулни класове¹²

% от MIBC	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Консенсусен клас	Luminal papillary (LumP)	Luminal non-specified (LumNS)	Luminal unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
Диференциация	Urothelial /luminal				Basal	Neuroendocrine
Онкогенни механизми	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Мутации	FGFR3 (40%), KDM6A (38%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%) TMB +, APOBEC +		TP53 (61%), RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)*
Стромална инфилтрация		Фибробласти		Гладки мускули Фибробласти Многочислени	Фибробласти Многочислени	
Имуна инфилтрация				B cells	CD8 T cells NK cells	
Хистология	Папиларна морфология	Микропапиларна (36%)			Сквамозна диференциация (36%)	Невроендокринна диференциация (72%)
Клиника	T2 stage +	Възрастни пациенти (80+)			Жени + T3/T4 stage +	
Средна обща преживяемост (годни)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

Фигура 7. Основни характеристики на консенсусни молекулни класове¹²

тумори се срещат предимно у по-възрастни пациенти. Ba/Sq тумори се срещат предимно при жени и в по-напреднал стадий на туморно развитие. За референтна преживяемост, базирана на молекулна консенсусни

молекулни класове, се приема тази на LumP туморите. LumNS тумори имат подобна ОП. LumU и Ba/Sq тумори имат лоша прогноза (Фиг. 7).



Фигура 8. Прогностични стойности на молекулни класове на МИКПМ⁸

Прогностични стойности на консенсусни молекулярни класове

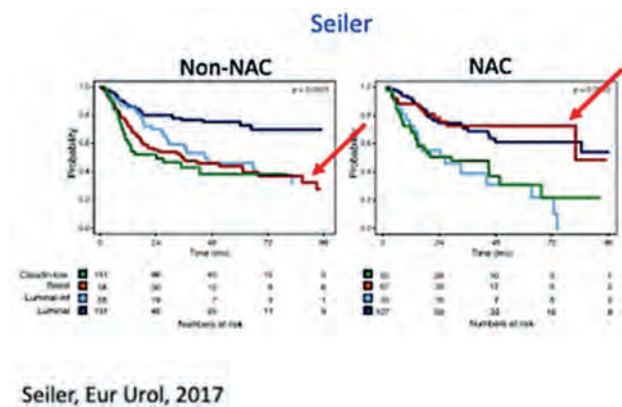
Базалните подтипове корелират с лоша прогноза, а луминално-папиларните имат по-добра прогноза (Фиг. 8).

Предиктивна стойност на консенсусни молекулярни класове

Неоадювантната химиотерапия (НАХТ) е стандарт за лечение на МИКПМ,

но има ограничен ефект и токсично действие. Важно е да се оцени ролята на туморните молекулни подтипове като предиктивни биомаркери (Фиг. 9). Базалните подтипове асоциират с по-висока преживяемост след НАХТ, но е необходимо валидиране с проспективни изследвания. Парадоксален факт е, че НАХТ не намалява туморния стадий на базалните тумори, но увеличава тяхната преживяемост. Базалните и луминалните тумори имат еквивалентен отговор към НАХТ.

Консensusната молекулярна класификация на МИКПМ може да послужи за прецизиране на терапията.² Тумори от клас LumP със специфична характеристика на EGFR-сигнатура, както и Ba/Sq тумори с висока експресия на EGFR са подходящи за клинични проучвания на EGFR-таргетни терапии. Нови EGFR инхибитори имат добър ефект при 20% от МИКПМ с мутации или транслокации в EGFR3 и в 40% от туморите



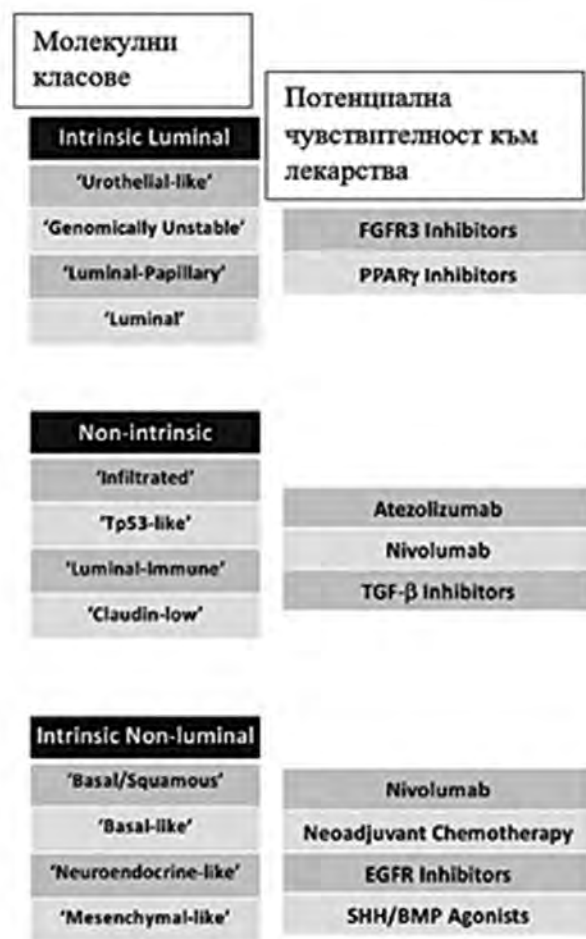
Фигура 9. По-добра преживяемост на базални подтипове след неоадювантна химиотерапия⁸

със свръхекспресия на *EGFR3*. Туморите от тип Ва/Sq имат висока експресия на имунни чекпойнт-маркери и на гени от антиген-презентиращи пътища. Допуска се, че те могат да бъдат чувствителни на имуно-терапия, но все още няма консенсусен клас, който да определя отговор/резистентност към анти-PD1/PD-L1 терапии. PD1/PD-L1 имунни чекпойнт-инхибитори се прилагат при локално авансирал или метастазирал УК при рецидив след платина-базирана химиотерапия. Във фаза III клинични проучвания с анти-VEGFR2 инхибитори при 20% от туморите се установява терапевтичен отговор. Туморите с тип NE-like и LumU асоциират с потенциално добър отговор на лъчелечение.

Според консорциум TCGA около 69% от МИКПМ имат потенциално активни терапевтични мишени, асоциирани със специфични молекулни класове (*EGFR*, *ERBB2*, *FGFR*). Мутации в *FGFR3* присъстват в 20% от туморите, а мутации в *PPAR* са определени при 40%. Затова се предполага, че те могат да бъдат предиктивен маркер за терапия.¹¹ Въпреки доказателствата за генотип/фенотип корелации, тези маркери все още не са включени в рутинната клинична практика (Фиг. 10).

Циркулиращи туморни клетки

Пациенти с МИКПМ в 50% имат лоша прогноза за 3-годишна преживяемост без метастази (ПБМ), независимо от хирургично лечение. Периперативната платина-базирана химиотерапия се препоръчва от Европейската асоциация по урология (EAU), за да се предотвратят далечни метастази при неметастатична болест. Но добри резултати от лечението има само при 5-6% от пациентите, достигнали 10-годишна ОП. Решенията за терапия се взимат след анализ на туморни проби с различни методи, но ту-



Фигура 10. Чувствителност към лекарства, определена от молекулен клас на метастатичен МИКПМ

морните клетки променят мутационния си профил във времето, при рецидив или следствие на терапията. Рестадирането на метастази чрез биопсия е инвазивна и понякога невъзможна манипулация. Изследването на серумни туморни маркери има ниска чувствителност и специфичност за ранно откриване и мониторинг на болестта. Затова усилено се разработва и използва нова генерация кръвни биомаркери – свободни циркулиращи туморни клетки (ЦТК-и).

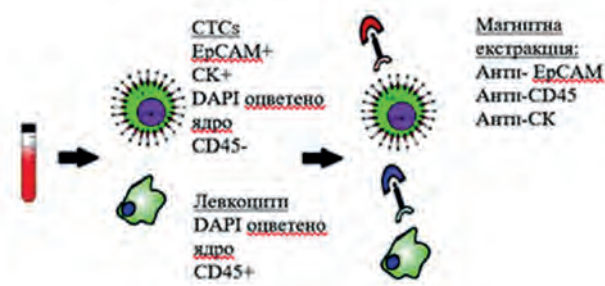
Течната биопсия е неинвазивна техника, която може да открие ЦТК-и в кръвоносните пътища. Тя може да се провежда преди,

РАЗШИРЕНО ГЕНОМНО ПРОФИЛИРАНЕ, ЦИРКУЛИРАЩИ ТУМОРНИ КЛЕТКИ...

по време и след терапия.¹⁵ Многобройни клинични проучвания доказват, че ЦТК-и асоциират с лоша прогноза за пациентите с неметастатични и метастатични тумори.¹⁶ Доказването на ЦТК-и е голямо предизвикателство, тъй като в 7.5 mL те се срещат с много ниска честота – едва 1-10 туморни клетки. Обогащане на ЦТК-и може да се постигне по различен начин – базирано на физични характеристики (големина, плътност, пластичност, електрофоретична подвижност) или на експресирани специфични маркери и афинитет на антитела, закрепени върху магнитни частици, които ги разпознават. След процес на обогащане на ЦТК-и те трябва да бъдат разграничени от нормални кръвни клетки с различни молекулярни методи или имунологични техники. „Златен стандарт“ за определяне на ЦТК-и са маркери от епителни клетъчни, тъй като при физиологични условия в кръвния поток не се откриват епителни клетки. Използва се RT-PCR или имуноцитохимични техники. Повечето техники не са валидирани с големи клинични проучвания.

Системата CellSearch (CS) е одобрена от FDA и позволява стандартизирано обогащане и изброяване на ЦТК-и. По правило ЦТК-и имат следните оцветителни характеристики: позитивни на цитокератин фикоеритрин и флуоресцентно оцветяване DAPI; негативни на CD45; кръгла форма с минимален размер от 4 μ m и с клетъчно ядро. EpCAM е антиген, разположен върху повърхността на ЦТК-и, които се разпознава от анти-EpCAM-антитела, закрепени за имуномагнитни частици. Системата CS изтегля с магнит ЦТК-и (Фиг. 11). Различни технологии използват клетъчно повърхностни антигени за позитивна селекция или за негативна селекция на ЦТК-и и те са подробно описани от Miyamoto DT.¹⁷

Данни от метаанализ, направен за оценка на прогнозна и диагностична стойност на



Фигура 11. Технология CellSearch
(адаптирано по <https://www.researchgate.net/publication/324240277>)

ЦТК-и при общо 2161 пациенти с УК, показват, че ЦТК-позитивните тумори са TNM стадирани предимно в по-висок туморен стадий (III, IV срещу \leq II) (OR 4.60, 95%CI 2.34-9.03) и туморна степен (III срещу I, II) (OR 2.91, 95%CI 1.92-4.40), при метастази (OR 5.12, 95%CI 3.47-7.55) и регионални метастази в лимфни възли (OR 2.47, 95%CI 1.75-3.49). Също така ЦТК-и в значителна степен асоциират с лоша ОП (HR 3.98; 95%CI 2.20-7.21). Резултатите от метаанализа предполагат, че наличието на ЦТК-и в периферна кръв е независим лош прогностичен биомаркер за пациенти с УК. Техниката за ЦТК-и може да се използва като неинвазивен метод за потвърждаване на диагноза, но са необходими още изследвания за използване на този маркер в клиничната практика.^{18,19} Обобщените данни показват: (1) ЦТК-и (CellSearch/EpCAM+) се откриват предоперативно при 20-30% от МИКПМ пациенти; (2) ЦТК-позитивни тумори са с по-висок стадий; (3) ЦТК-и асоциират с лоша прогноза за пациенти с МИКПМ; (4) в бъдеще предиктивната стойност на ЦТК-и ще се определя с молекулярни анализи.²⁰

Циркулираща туморна ДНК (цтДНК)

Методът е разработен като неинвазивна алтернатива на туморната биопсия. Ролята на цтДНК вече е добре установена

при някои тумори, напр. мутация на *EGFR* при недребноклетъчен белодробен карцином и *KRAS*-мутация при колоректален карцином. Ролята на цтДНК-анализ при други видове тумори предстои да бъде валидирана. Анализите на цтДНК могат да бъдат полезни при оценка на минимална резидуална болест, при опознаване на механизмите на лекарствена резистентност и при избор на терапия.²¹

В кръвния поток циркулират фрагменти от ДНК, свободна от клетки (цфДНК). В плазмата циркулиращата ДНК има произход от два типа клетки – от туморни апоптозни/некротични клетки (цтДНК) или от немалигнени клетки, особено хематопоетични клетки (цфДНК). Тези смесени фрагменти представляват голямо предизвикателство за профилиране на цтДНК в плазма, тъй като нейното съдържание понякога е едва < 1% от общата цфДНК. Методичните подходи включват: екстракция на свободна цфДНК от плазма на индивида, следвана от амплификация и секвениране. Броят на малките (124 bp) и на големите (271 bp) цфДНК-фрагменти, измерени с количествена RT-PCR, както и съотношението малки/големи фрагменти (апоптозен индекс), е по-голямо при пациенти с КПМ, отколкото при пациенти с бенигна хиперплазия на простатата. Апоптозният индекс > 12.1 се свързва с по-лоша прогноза за карцином-специфична преживяемост (КСП) след радикална цистектомия, но липсва валидираща кохорта.

Цялостно геномно секвениране (WGS) или цялостно екзомно секвениране (WES). Подходите за генетичен анализ са различни. Проблем представлява разграничаване на туморна ДНК (цтДНК) от ДНК на нормални клетки. Решение на проблема за индивидуалните данни на туморните геноми (цтДНК) може да бъде постигнато чрез сравняване на генома на цфДНК с този на контролна проба от нормална ДНК (напр.

ДНК, изолирана от букална лигавица). Цялостното геномно секвениране има предимство пред цялостното екзомно секвениране, тъй като се анализират и некодиращи регулаторни райони, които имат важно значение за туморогенезата.

Таргетно секвениране. Таргетното секвениране на цтДНК може да бъде направено с генетичен панел, съдържащ основни гени, които участват в молекулната патогенеза на съответния тумор. Прилага се при взимане на решение за таргетно лечение в случаи на известни специфични молекулни мишени в туморите. Анализирането на цял геном или екзом на туморна биопсия позволява откриване на специфични мутации в първичния тумор на пациента и може да бъде използван за последващо таргетно секвениране на цтДНК на пациента. Онкогените са добри кандидати за таргетно секвениране на мутации в горещи райони на гена, докато повечето тумор-супресорни гени имат широк спектър от функционални мутации в целия ген и не са подходящи за таргетно секвениране.

ДНК метилиране и хипометилиране. Нормалният епигенетичен механизъм функционира в клетките отчасти чрез метилиране на ДНК в т.нар. CpG острови. Промените в епигенетичните модели са отличителен белег на рака. Метилирането на цтДНК може да бъде открито чрез бисулфитно третиране, което химически превръща неметилирани цитозини в урацил. Впоследствие ДНК се секвенира и могат да бъдат идентифицирани промени в метилационните профили на ДНК.

Капков цифров PCR. Капков цифров PCR (ddPCR) използва генератор на капчици (емулсия масло/вода), които включват едноверижни ДНК-фрагменти. След това във всяка капчица се иницира полимеразна верижна реакция, като се използват избрани праймери за специфични участъци на

цтДНК. Секвенциите, подлежащи на анализ, се маркират с флуоресцентни сонди и се детектират при амплификация. Методът на ddPCR позволява високо ефективна количествена оценка на честотите на патогенни мутации в цтДНК, но броят на флуоресцентните сонди, които могат да бъдат използвани в един анализ е ограничен (до 5). Чрез ddPCR се открива предварително известна или честта мутация/вариант в броя копия и не е необходима NGS-платформа. Чувствителността на анализа може да варира според количеството анализирана ДНК и е около 1 на 10000. Недостатък на техниката е ограничаване брой на маркери, които могат да се изследват паралелно.

Подходът на ddPCR е използван за анализ на 403 пациенти с КПМ, подложени на радикална цистектомия.^{22, 23} Първичната туморна тъкан е изследвана за горещи мутации в *PIK3CA* и *FGFR* и са установени 43 пациенти (11%) с една или повече мутации; при 27 пациенти тези мутации са проследени в цтДНК. Високо предоперативно ниво на цтДНК е свързано с рецидив на болестта ($p = 0.016$; локални и метастатични), по-ниска ПБР ($p < 0.001$) и ОП ($p = 0.018$). Мутации в промотора на *TERT*-гена са диагностицирани при $> 75\%$ от туморите на пикочния мехур. Russo et al. използват технология ddPCR, за да определят цтДНК с div и с мутантен тип *TERT*-алели в урината на 77 пациенти с КПМ, съдържащ *TERT*-мутация (228 G>A/T). Авторите откриват тази специфична мутация в цтДНК в урината на 71 пациенти и доказват 92% съвпадение между тъканния и цфДНК мутационен статус.

Преди да се приложи цтДНК анализ в рутинната клинична практика за мониторинг на КПМ, се изискват проспективни проучвания, за да се потвърди този подход за откриване на рецидив по-рано от сегашните изследвания на маркери на урината, цистоскопия и образна диагностика. Бъдещи проуч-

вания за избор на пациенти след цистектомия, подходящи за адювантна химиотерапия въз основа на резултати от цтДНК-анализ, ще имат огромно значение за клиницистите.

Заклучение

Идентифицирането и разработването на точни генетични и молекулярни биомаркери при УКПМ може да усъвършенства клиничната прогноза и терапевтична предикция, да намали необходимостта от цистоскопия и да доведе до по-съвършени ръководство за поведение при пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guo CC, Czerniak B. Bladder cancer in the genomic era. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143 (6): 695-704
2. Meeks JJ, Al-Ahmadie H, Faltas, BM, et al. Genomic heterogeneity in bladder cancer: challenges and possible solutions to improve outcomes. *Nat Rev Urol* 2020; 17: 259-270
3. Gao J, Choudhry H, Cao W. Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like family genes activation and regulation during tumorigenesis. *Cancer Sci* 2018; 109 (8): 2375-2382
4. Shi K, Carpenter MA, Banerjee S, et al. Structural basis for targeted DNA cytosine deamination and mutagenesis by APOBEC3A and APOBEC3B. *Nat Struct Mol Biol* 2017; 24: 131-139
5. Chan K, Roberts SA, Klimczak LJ, et al. An APOBEC3A hypermutation signature is distinguishable from the signature of background mutagenesis by APOBEC3B in human cancers. *Nat Genet* 2015; 47: 1067-1072
6. Costa JB, Gibb EA, Nykopp TK, et al. Molecular tumor heterogeneity in muscle invasive bladder cancer: Biomarkers, subtypes, and implications for therapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.11.015>
7. Sjö Dahl G, Jackson CL, Bartlett JMS, et al. Molecular profiling in muscle-invasive bladder cancer: more than the sum of its parts. *J Pathol* 2019, <https://doi.org/10.1002/path.5230>

8. William K. Subtyping. Session: Risk stratification and management of high-risk muscle invasive urothelial carcinoma. *Sync* 2014, San Francisco
9. Zhu S, Yu W, Yang X, et al. Traditional Classification and Novel Subtyping Systems for Bladder Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 102. doi:10.3389/fonc.2020.00102
10. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell* 2017; 171 (3): 540-556
11. Cancer Genome Atlas Research Network, 2017. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017
12. Kamoun A, de Reynièsa A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020; 77 (4): 420-433
13. 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: 423-432
14. Sjö Dahl G, Jackson CL, Bartlett JM, et al. Molecular profiling in muscle-invasive bladder cancer: more than the sum of its parts. *J Pathol.* 2019; 247(5): 563-573
15. Harouaka R, Kang Z, Zheng SY, Cao L. Circulating tumor cells: advances in isolation and analysis, and challenges for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014; 141: 209-221
16. Flaig TW, Wilson S, van Bokhoven A, et al. Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. *Urology* 2011; 78: 863-867
17. Miyamoto DT, Lee RJ, Kalinich M, LiCausi J, et al. An RNA-based digital circulating tumor cell signature is predictive of drug response and early dissemination in prostate cancer. *Cancer Discovery* 2018; 8: 288-303
18. Zhang Z, Fan W, Deng Q, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of 30 published studies. *Oncotarget* 2017; 8 (35): 59527-59538
19. Massague J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* 2016; 529: 298-306
20. de Kruijffa IE, Beijea N, Martens JWM, et al. Liquid biopsies to select patients for perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.01.003>
21. Said R, Guibert N, Oxnard GR, Tsimberidou AM. Circulating tumor DNA analysis in the era of precision oncology. *Oncotarget* 2020; 11 (2): 188-211
22. Russo IJ, Ju Y, Gordon NS, et al. Toward personalised liquid biopsies for urothelial carcinoma: Characterisation of ddPCR and urinary cfDNA for the detection of the *TERT* 228G>A/T Mutation. *Bladder Cancer* 2018; 4 (1): 41-48
23. Christensen E, Birkenkamp-Demtroder K, Nordentoft I, et al. Liquid biopsy analysis of FGFR3 and PIK3CA hotspot mutations for disease surveillance in bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 961-969

////////////////////////////////////
**МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА
ТОМОГРАФИЯ ЗА ЛОКАЛНО СТАДИРАНЕ
НА УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ – VI-RADS**
////////////////////////////////////

д-р Валентин Иванов¹
д-р Радослав Петков²

¹Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуда, София

²УМБАЛ *Софиямед*, София

МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ ЗА ЛОКАЛНО СТАДИРАНЕ НА УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ – VI-RADS

д-р Валентин Иванов¹

д-р Радослав Петков²

¹Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуга, София

²УМБАЛ *Софиямед*, София

ОБЗОР

Прогнозата и лечението на карцинома на пикочния мехур (КПМ) зависи до голяма степен от стадия на тумора. По отношение на първичния тумор стадирането (Т-стадиране) включва дълбочина на инвазия в lamina propria, в детрузор, в перивезикална мастна тъкан и евентуално в прилежащи органи и тазова стена. Мултимодалният подход при стадиране на КПМ намалява риска за грешка от всеки отделен тест, но може да е източник на несигурност в случаи, когато резултатите от различни тестове си противоречат. Мултипараметричната магнитнорезонансна томография (мпМРТ) благодарение на висока пространствена и контрастна разрешителна способност на образите и добра анатомична визуализация, предлага възможност да бъдат редуцирани грешки при локалното стадиране. С тази цел през 2018 г. експертна група работи и предложи система за стратификация на риска от мускулна инвазия – Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS), базирана на образи от мпМРТ. Наред с инструкции за оценка на образите, системата включва технически стандарти за провеждане на изследването и инструкции за подготовка на пациентите. В ход е валидиране на системата, като резултатите от първите проучвания и заключенията на първите метаанализи са повече от обнадеждаващи.

Увод

Високата цена на лечение при карцином на пикочен мехур (КПМ), съчетана с относително висока му честота, определят голямата значимост на тази болест за здравната система и за обществото като

цяло.¹⁻³ Показателно е, че въпреки значителното разширяване на терапевтичните опции, преживяемостта на пациентите остава непроменена за последните 30 години.⁴ Болшинството КПМ-и са уротелни карциноми, които хистологично се разделят на туморни с ниска степен и висока степен

на малигненост.⁵ Последният допълнително се разделя на тумор без и със мускулна инвазия, т.е. инвазия отвъд мукоза и субмукоза (в детрузор). Мускуло-неинвазиращите карциноми (МНИК-и) по-често са с ниска степен на малигненост и се развиват бавно, а лечението им е насочено към снижение на честотата на локални рецидиви, забавяне на прогресията и запазване на качеството на живот, като същевременно се провежда активно наблюдение с оглед ранно откриване на мускулна инвазия.^{6,7} Карциномите с висока степен на малигненост са около една трета от МНИК и прогресират към мускулна инвазия и метастази в 20-25%.⁸⁻¹⁰ Мускуло-инвазиращите карциноми (МИК-и) са агресивни и с лоша прогноза. Излекуване може да се постигне при 75-80% от пациентите с локално ограничена болест, при 60% от случаите с Т3-болест (без метастази в лимфни възли) и при 30% от болните с лимфогенна дисеминация.¹¹⁻¹⁵ Успехът на лечение на тези тумори зависи в голяма степен от стадия на болестта, ето защо точното стадиране е от решаващо значение при планиране на терапевтичния подход. По отношение на първичния тумор стадирането (локално стадиране или Т-стадиране) включва дълбочина на инвазия в lamina propria, в детрузор, в перивезикална мастна тъкан и евентуално – в прилежащи органи и тазовата стена.¹⁶

Образна диагноза на карцином на пикочен мехур

“Златен стандарт” в диагностиката на КПМ е цистоскопия с туморна трансуретрална резекция (ТуТУР). Последната е дефинитивна терапевтична процедура при пациенти с МНИК и важна диагностична процедура при МИК. За локално стадиране е необходимо резектатът да включва и част от подлежаща мускулна стена. Процедурата обаче е силно зависима от опита на оператора, като в до 25% е възможно мускулната инфилтрация да

бъде пропусната.^{9, 17-20} Също така цистоскопията не позволява да се оцени екстравезикално разпространение на тумора.

Мултимодалният подход при стадиране на КПМ включва клинично (цистоскопия), патоанатомично (на резектат от ТуТУР) и образно изследване. Този подход намалява риска за грешка от всеки отделен тест, но може да е източник на несигурност в случаи, когато резултатите от различните тестове си противоречат.^{21, 22} Качеството на ТуТУР варира според опита на уролога, патолозите могат да имат различия при определяне на степен на малигненост (10-29% несъгласие) и стадиране (15-56%)^{5, 23} на КПМ, а специалистите по образна диагностика – при оценка на наличие и степен на мускулна инвазия²⁴.

Магнитнорезонансната томография (МРТ) с нейната висока пространствена разрешителна способност и мултипараметричен тъканен контраст предлага възможност да бъдат редуцирани грешките при локалното стадиране. Още през 1993 г. *Varensz* в свой обзор²⁵ посочва висока точност на МРТ за локално стадиране на КПМ – до 96% в някои анализи. Проучванията, цитирани в обзора, използват различни варианти на морфологични T1- и T2-образи, включително след апликация на парамагнитна, гадолиний-съдържаща контрастна материя, докато динамичното контрастно изследване е споменато като нова техника, която предстои да бъде валидирана. Година по-късно *Kim* при валидационно проспективно проучване установява 100% чувствителност и 93% позитивна предиктивна стойност на динамичното контрастно изследване при КПМ и 67% точност при стадиране на болестта.²⁶ От края на 90те години на миналия век DW образите попълват арсенала на мултипараметричната МРТ (mMPT) при диагностика на КПМ.^{27, 28} Анализът на натрупания за последните две десетилетия опит потвърж-

дава високата чувствителност и специфичност на метода при диференциране на МНИК от МИК.^{29, 30} Въз основа на този опит през 2018 г. експертен борд под ръководството на Valeria Panebianco формулира препоръки за стандартизирано провеждане и описание на mpMPT при КПМ и разработи Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS).³¹

VI-RADS

По същество VI-RADS представлява система за стратификация на риск от МИК, базирана на mpMPT-образи. Степенна на риск се оценява с точкуване от 1 до 5, като 1 означава “много малко вероятна мускулна инвазия”, а 5 – “много вероятна мускулна инвазия” (Табл. 1).

Таблица 1. Описание на степени на риск при VI-RADS

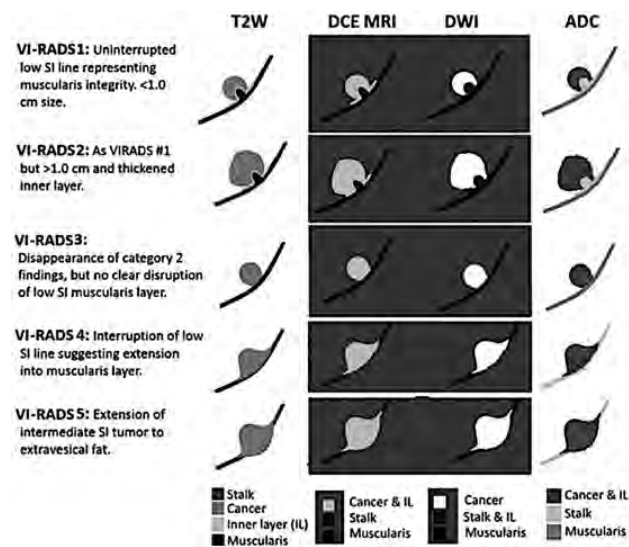
VI-RADS 1	Мускулна инвазия е много малко вероятна
VI-RADS 2	Мускулна инвазия е малко вероятна
VI-RADS 3	Мускулна инвазия е двусмислена
VI-RADS 4	Мускулна инвазия е вероятна
VI-RADS 5	Мускулна инвазия и разпространение извън мехура е много вероятна

Точковата система е приложима при пациенти с хистологично доказан КПМ, нелекувани (uVI-RADS) или след диагностичен ТуТУР (tVI-RADS), но преди ре-ТуТУР. Оценката на риска се извършва на базата на морфологични T2-образи, на дифузионно претеглени (DW) образи и на образи от динамично контрастно изследване. Въпреки че нормалната мукоза на мехура не се изобразява на T2- и DW-образи, нормалната мускулна стена на мехура (детрузор) се идентифицира добре като непрекъсната, равномерно дебела зона, съответно с нисък и с интермедиеден сигнал, като видимият дифузионен коефициент (ADC) в muscularis propria е нисък.³¹⁻³³ При възпаление задебелената

и оточна мукоза може да се идентифицира като линия, хиперинтенсна на T2-образите и хипоинтенсна – на DW-образите.³³ При динамично контрастно изследване нормалната мукоза се усилва рано и интензивно като тънка “линия”, докато мускулната стена се усилва по-бавно, постепенно и не толкова интензивно.^{31, 33} Случай с КПМ се идентифицира на T2-образите като интравезикална лезия със сигнал, по-нисък от този на урината и по-висок от този на мускулната стена. Това позволява да се оцени не само целостта на мехурната стена, но и морфологията на тумора – ендофитни (с интрамурален растеж), екзофитни (с ендолуминален растеж, педикулизиран или на широка основа), плоски (без мас-ефект) или смесени. На DW-образите сигналът от КПМ е висок, а стойностите на ADC са ниски, а при динамично контрастно изследване се усилва рано и интензивно (Фиг. 1).³¹

Категории за оценка на T2-образи.

Структурна категория (СК) 1: непрекъсната линия с нисък сигнал, представляваща muscularis propria със запазен интегритет; лезията е екзофитна, < 1 cm, педикулизирана или на широка основа, със или без задебелена мукоза.



Фигура 1. Схематична оценка на образи в T2, DCE MRI, DWI и ADC

СК 2: непрекъсната линия с нисък сигнал, представляваща muscularis propria със запазен интегритет; лезията е екзофитна, > 1 cm, педикулизирана и/или със задебелена мукоза, или на широка основа със задебелена мукоза.

СК 3: липсват находки от СК 2, няма обаче сигурно прекъсване на muscularis propria; лезията е екзофитна, на широка основа.

СК 4: прекъсната линия с нисък сигнал, което показва инвазия в muscularis propria.

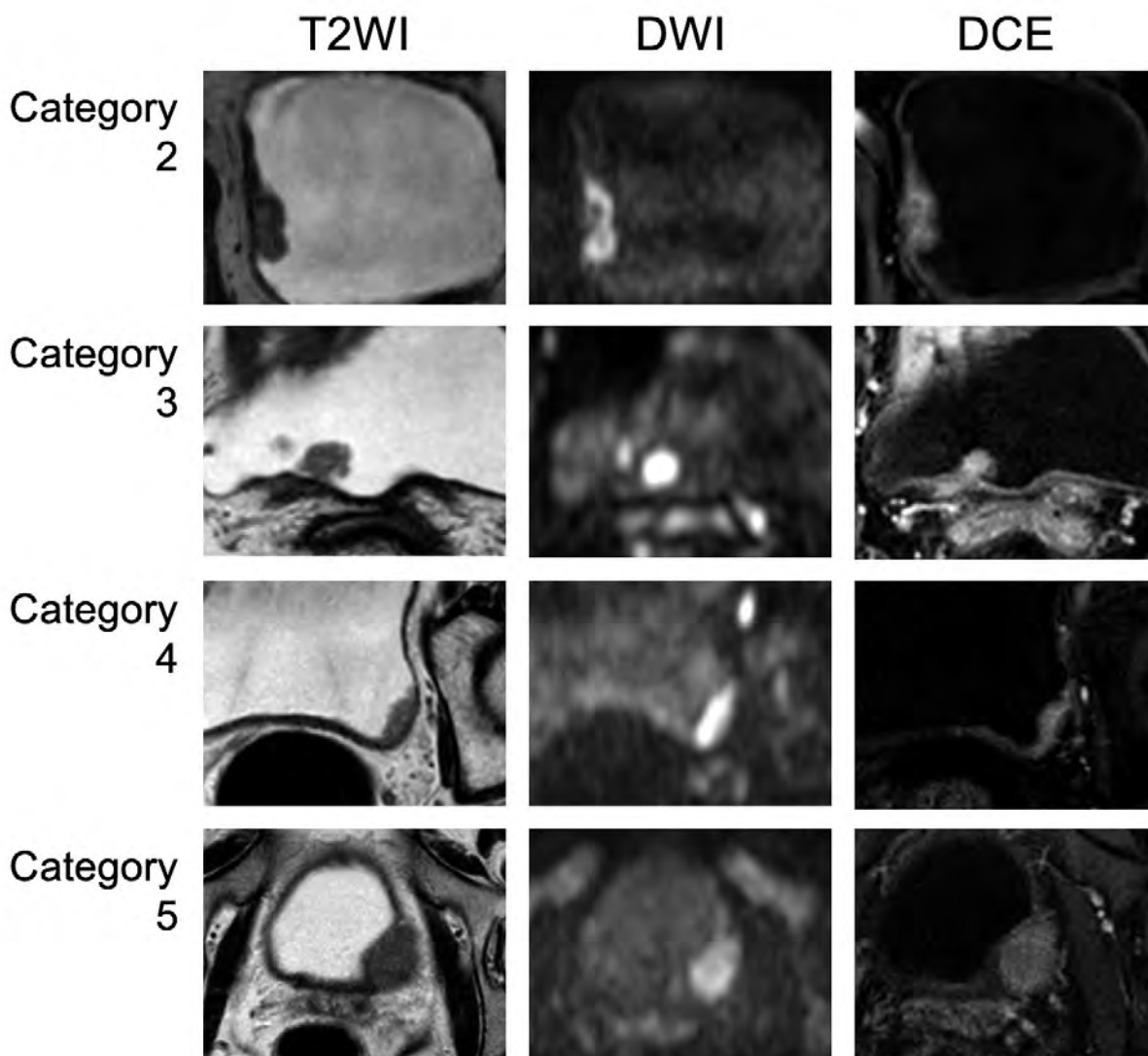
СК 5: разпространение на тумора с интермедиерен сигнал в перивезикални тъка-

ни, което показва инвазия през цялата стена на мехура.

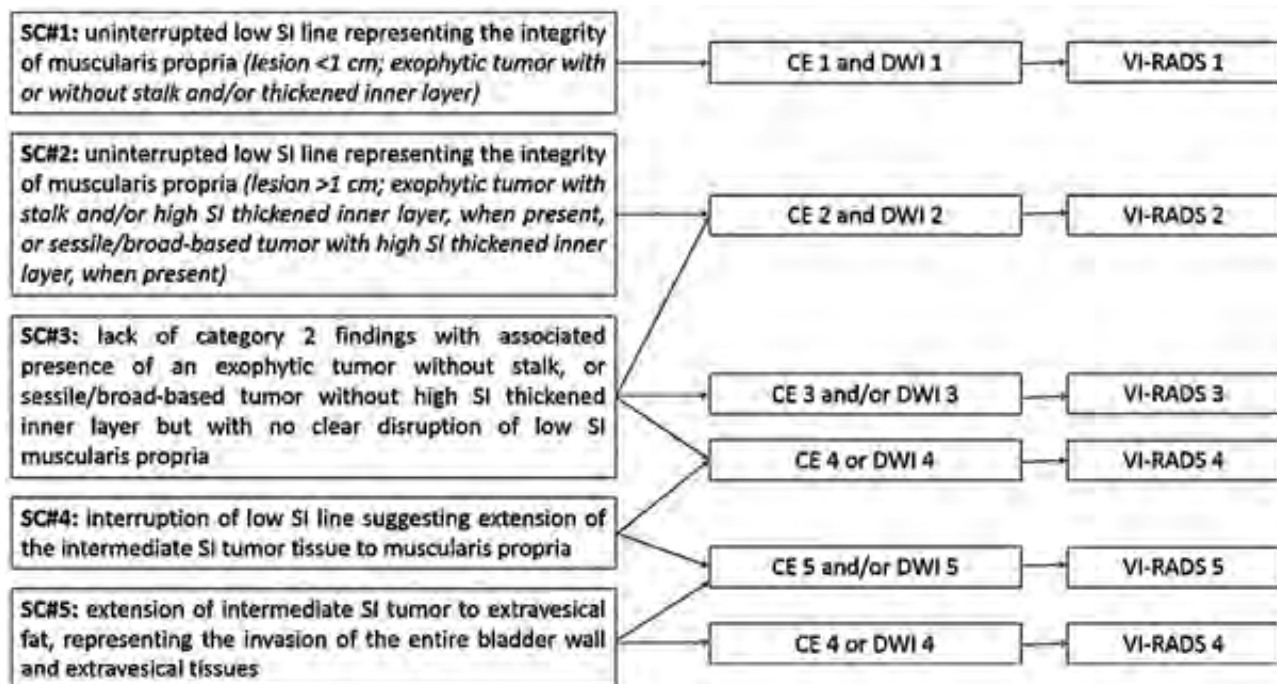
Категории за оценка на динамично контрастно изследване (ДКИК). ДКИК 1: няма ранно усилване в muscularis propria (лезиите са като при СК 1).

ДКИК 2: няма ранно усилване в muscularis propria, ранно усилване на мукозата (лезиите са като при СК 2).

ДКИК 3: липсват находки от категория 2 (лезиите са като при СК 3), няма обаче несъмнено прекъсване на слабия сигнал от muscularis propria.



Фигура 2. Промени при mpMPT при различни категории на VI-RADS



Фигура 3. Схема за формиране на крайно VI-RADS точкуване

ДКИК 4: ранно усилване, свързано с тумор, в muscularis propria.

ДКИК 5: ранно усилване, свързано с тумор, се разпространява в паравезикални тъкани.

Категории за оценка на DW-образи (ДК). ДК 1: непрекъсната линия с интермедиерен сигнал на DW-образи и с нисък ADC, представляваща muscularis propria със запазен интегритет; лезията е < 1 cm, с висок сигнал на DW-образи и с нисък ADC, педикулизирана или на широка основа, със или без задебелена мукоза с нисък сигнал на DW-образи.

ДК 2: непрекъсната линия с интермедиерен сигнал на DW-образи и с нисък ADC, представляваща muscularis propria със запазен интегритет; лезията е екзофитна, > 1 cm, с висок сигнал на DW-образи и с нисък ADC, педикулизирана, с педикул с нисък сигнал и/или със задебелена мукоза с нисък сигнал, или на широка основа със задебелена мукоза с нисък сигнал.

ДК 3: липсват находки от категория 2 (лезиите са като при СК 3), няма обаче не-

съмнено прекъсване на интермедиерния сигнал на DW-образи и нисък ADC от muscularis propria.

ДК 4: тумор с висок сигнал на DW-образи и с нисък ADC с локално навлизане в muscularis propria.

ДК 5: тумор с висок сигнал на DW-образи и с нисък ADC, който преминава през цялата стена на мехура и навлиза в перивезикални тъкани (Фиг. 2).

Крайна оценка. Крайното VI-RADS точкуване се получава от категориите за T2-образи, DW-образи и динамично контрастно изследване и показва вероятността за МИК (Фиг. 3). “Доминантните серии” за оценка на риск са DW и динамично контрастно изследване. Морфологичните T2-образи са полезни за ориентация, особено при категории 1 до 3.

VI-RADS 1 (много малка вероятност на МИК: СК, ДКИК и ДК 1.

VI-RADS 2 (малка вероятност за МИК): СК, ДКИК и ДК 2; ДКИК и ДК 2, СК 3.

VI-RADS 3 (наличие на МИК е несигур-

но): СК, ДКИК и ДК 3; СК 3 или ДКИК или ДК 3, другата категория 2.

VI-RADS 4 (вероятен МИК): поне СК и/или ДКИК и ДИ 4, другата категория 3 или 4; СК 3, ДКИК и/или ДК 4; СК 5, ДКИК и/или ДК 4.

VI-RADS 5 (МИК, включително инвазия през стената, е много вероятен): поне СК и ДКИК и/или ДК 5, другата категория 4 или 5.

Макар че първоначалната оценка се базира на морфологични T2-образи, крайното точкуване се определя в по-голяма степен от DW-образите и от динамичното контрастно изследване. При несъгласие между T2 и динамичното контрастно изследване (разлика от две и повече категории) решението за крайно точкуване се базира на DW-образите.

Освен препоръки за интерпретация на образи, системата включва указания за подготовка на пациентите и технически стандарти за провеждане на изследването.³¹

Валидиране на VI-RADS

От момента на публикуването на оригиналния документ на експертния борд (септември 2018 г.) тече процес на валидиране на системата VI-RADS. Въпреки краткия период, към момента са публикувани два метаанализа на валидиращи проучвания; първият обхваща 6 проучвания с 1064 пациенти, а вторият – 6 проучвания с 1770 пациенти.³⁴ При идентифициране на МИК метаанализите установяват сумарна чувствителност плюс специфичност съответно 90% и 86% плюс 83% и 90%; данните са анализирани и по подгрупи (например за различни стойности на крайното точкуване). Като най-важен потенциален недостатък на проучванията и в двата метаанализа се посочва дизайнът (предимно ретроспективни) и хетерогенността по отношение на валидационния тест (TuTUR или цистектомия).

Друг аспект на системата в процеса на оценяване е простотата и удобството при използването ѝ, което се отразява в съвпадение на резултати при интерпретиране на изследвания от специалисти по образна диагностика с различен опит, проведени на различни машини и в различни центрове. Една сложна и неудобна система е вероятно да не намери приложение в реалната практика, дори да показва висока диагностична точност. Тази страна на VI-RADS е относително по-малко проучена, най-вече поради краткия период след публикуването. Наличните две проучвания обаче показват добро съвпадение на резултати при интерпретатори с различен опит.^{36, 37} Предстои да се провери възпроизводимостта на резултатите от използване на системата в различни центрове.

Не липсват и критики към VI-RADS. Като съществен потенциален проблем се посочват високите стандарти за подготовка на пациента и провеждане на изследването, които е възможно да не бъдат покрити във всички центрове.^{38, 39} Друг потенциален проблем е ограничен обхват на изследването, доколкото горните пикочни пътища остават необхванати.³⁹ Посочват се висока цена и ограничена достъпност на мпМРТ. Ограничената приложимост на VI-RADS (само при нелекувани пациенти или след диагностичен TuTUR, преди ре-TuTUR) също може да се разглежда като ограничение, въпреки че основанията за въвеждането му са солидни и са свързани най-вече с трудността при диференциране на рецидив от посттерапевтични промени в стената на мехура.³¹

Отражение върху клиничната практика

Доколкото част от КПМ остава субстадиран при TuTUR, методите на образната диагностика в процеса на стадиране са от полза. По правило мпМРТ може едновременно

но и да идентифицира, и да стадира карциномите. Така пациентът може да се насочи директно за ТуТУР, без провеждане на флексибилна цистоскопия, като по този начин се съкращава времето от начална диагноза до започване на лечение. При МНИК характеризирането на тумора има важно значение при избор на терапия. Например при пациенти с малки и недикулизиращи лезии първичната ТуТУР може да е достатъчно радикална, докато при тумори на широка основа, които достигат близо до muscularis propria, се налага ре-ТуТУР. При МИК методът на мпМРТ може да идентифицира пациенти, подходящи за мехур-съхраняваща терапия (единични лезии, запазен капацитет на мехура).

В две изследвания се доказват възможностите на VI-RADS за точна оценка на промените в стената на пикочния мехур и как те могат да повлияят при вземане на решение за последващо лечение или диагностична процедура:

Клинична ситуация 1 – да определи локалния стадий и разграничи МНИК от МИК преди Ту-ТУР.

Клинична ситуация 2 – прегонеративно оръжие при селекция на високо рискови пациенти с МНИК, които са кандидати за ранен повторен (ре-Ту-ТУР) в първично туморно ложе.⁴⁰

Клинична ситуация 3 – сигурно да разграничи пациенти с екстравезикално разпространение от тези с мускул-локализиран тумор на пикочен мехур преди Ту-ТУР.

Клинична ситуация 4 – диагностициране на VI-RADS 5 може да предскаже значително забавяне на времето до цистектомия (ВДЦ), независимо от останалите клинично-патологични характеристики на тумора.⁴¹

Заклучение

Методът на мпМРТ и системата за стратификация на риска VI-RADS имат потенциал да подобрят както процеса на взе-

мане на терапевтични решения при пациенти с КПМ, така и грижата за тях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol* 2014; 66: 253-262
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017; 71: 96-108
3. Leow JJ, Cole AP, Seisen T, et al. Variations in the costs of radical cystectomy for bladder cancer in the USA. *Eur Urol* In press. 10.1016/j.eururo.2017.07.016
4. Eylert MF, Hounsom LS, Persad R, et al. Falling bladder cancer incidence from 1990 to 2009 is not producing universal mortality improvements. *J Clin Urol* 2014; 7: 90-98
5. Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel systematic review. *Eur Urol* 2017; 72: 801-813
6. Linton KD, Rosario DJ, Thomas F, et al. Disease specific mortality in patients with low risk bladder cancer and the impact of cystoscopic surveillance. *J Urol* 2013; 189: 828-833
7. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017; 71: 447-461
8. Kluth LA, Black PC, Bochner BH, et al. Prognostic and prediction tools in bladder cancer: a comprehensive review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68: 238-253
9. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: Results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015; 67: 74-82
10. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778-792

11. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, et al. Curative treatment for muscle invasive bladder cancer in elderly patients: a systematic review. *Eur Urol* 2018; 73: 40-50
12. Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, et al. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: Evidence of under-treatment in the elderly and females. *Br J Cancer* 2013; 108: 1534-1540
13. 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: 666-675
14. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477-1488
15. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* 2017; 71: 952-960
16. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 106-119
17. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 60-70
18. Gordon PC, Thomas F, Noon AP, et al. Long-term outcomes from re-resection for high-risk non-muscle invasive bladder cancer: a potential to rationalize use. *Eur Urol Focus*. In press. 10.1016/j.euf.2017.10.004
19. Ark JT, Keegan KA, Barocas DA, et al. Incidence and predictors of understaging in patients with clinical T1 urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy. *BJU Int* 2014; 113: 894-899
20. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41: 523-531
21. Ficarra V, Dalpiaz O, Alrabi N, et al. Correlation between clinical and pathological staging in a series of radical cystectomies for bladder carcinoma. *BJU Int* 2005; 95: 786-790
22. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231: 725-731
23. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in pathologic staging of bladder cancer: proposals for fresh approaches of assessing pathologic stage in light of recent studies and observations pertaining to bladder histoanatomic variances. *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 113-127
24. Tritschler S, Mosler C, Straub J, et al. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? *World J Urol* 2012; 30: 827-831.
25. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 937-947
26. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994; 193: 239-245
27. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging-accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology* 2009; 251: 112-121
28. Takeuchi M, Sasaki S, Naiki T, et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 1299-1309
29. Woo S, Suh CH, Kim SY, et al. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 95: 46-55
30. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The Diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. *Radiology* 2018; 286: 502-511
31. 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
32. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al. Bladder tumors: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging. *Radiology* 1993; 187: 145-150
33. Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al. Bladder wall morphology: in vitro MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 151-155

34. Luo C, Huang B, Wu Y, et al. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 4606-4614
35. 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
36. 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
37. 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
38. van der Heijden AG, Witjes JA. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for bladder cancer diagnostics: The replacement for surgery? *Eur Urol Oncol* 2020; 3 (3): 316-317
39. Thoeny HC, Bellin MF, Comperat EM, Thalmann GN. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS): Added value for management of bladder cancer patients? *Eur Urol* 2018; 74 (3): 307-308
40. Del Giudice F, Barchetti G. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its clinical impact on the management of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients candidate for repeated transurethral resection. *Eur Urol* 2020; 77 (1): 101-109
41. Del Giudice F, Leonardo C. Preoperative detection of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting and Data System) score 5 reliably identifies extravesical extension of urothelial carcinoma of the urinary bladder and predicts significant delayed time-to-cystectomy: Time to reconsider the need for primary deep trans-urethral resection of bladder tumor in case of locally advanced disease? *BJU Int* 2020; doi: 10.1111/bju.15188

РЕТ/СТ ПРИ СТАДИРАНЕ И РЕСТАДИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР С ВЛИЯНИЕ ПРИ ПЛАНИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗА

проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹

проф. д-р Елена Пиперкова, дмн²

доц. д-р Павел Бочев, дм¹

¹Клиника по нуклеарна медицина, УБ Аджубадем Сити клиник, София

²Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛ по онкология, София

ОБЗОР

Карциномът на пикочен мехур (КПМ) е най-често срещан уротелен тумор, с приоритетно засягане на хора между 50 и 70 години. Заболяването е хетерогенно, като около 70% от пациентите със своевременно поставена диагноза са със суперфициално развитие на процеса, а при по-късна диагноза 30% са вече с мускулна инвазия и с висок риск от фатален изход поради развитие на далечни метастази. Основна цел в клиничната онкология е неговото ранно диагностициране и прецизно стадирание за оптимална радикална терапия и по-добра прогноза за преживяемост, както и ранно откриване на рецидиви за своевременно им лечение и по-добро качество на живот за пациентите. Хибридни-те нуклеарно-медицински методи многообещаващо навлизат в алгоритъма на диагностиката, стадиранието и рестадирането на пациенти с КПМ. РЕТ/СТ е препоръчителен метод за стадирание и рестадиране при болни с мускул-инвазиращ КПМ за детекция на нодални и далечни метастази, с предимство пред конвенционалните образни методи. При визуализация на първичния КПМ и локорегионалната му инвазия магнитнорезонансната томография (МРТ) и РЕТ/MRI са методи на избор с по-висока точност от РЕТ/СТ.

Увод

Карциномът на пикочен мехур (КПМ) е най-често срещан уротелен тумор с приоритетно засягане на хора между 50 и 70 години.¹ Болестта е хетерогенна, като около 70% от пациентите със своевременно поставена диагноза са със суперфициално

развитие на процеса, а при по-късна диагноза 30% са вече с мускулна инвазия и с висок риск от фатален изход поради развитие на далечни метастази.² Основна цел при стадирание и рестадиране на болестта с образни методи е да се постигне оптимално планиране на терапевтичния подход, като се отиференцират болни, при които може да се приложи

радикално лечение, и надеждно да се визуализират рецидивите ѝ.³

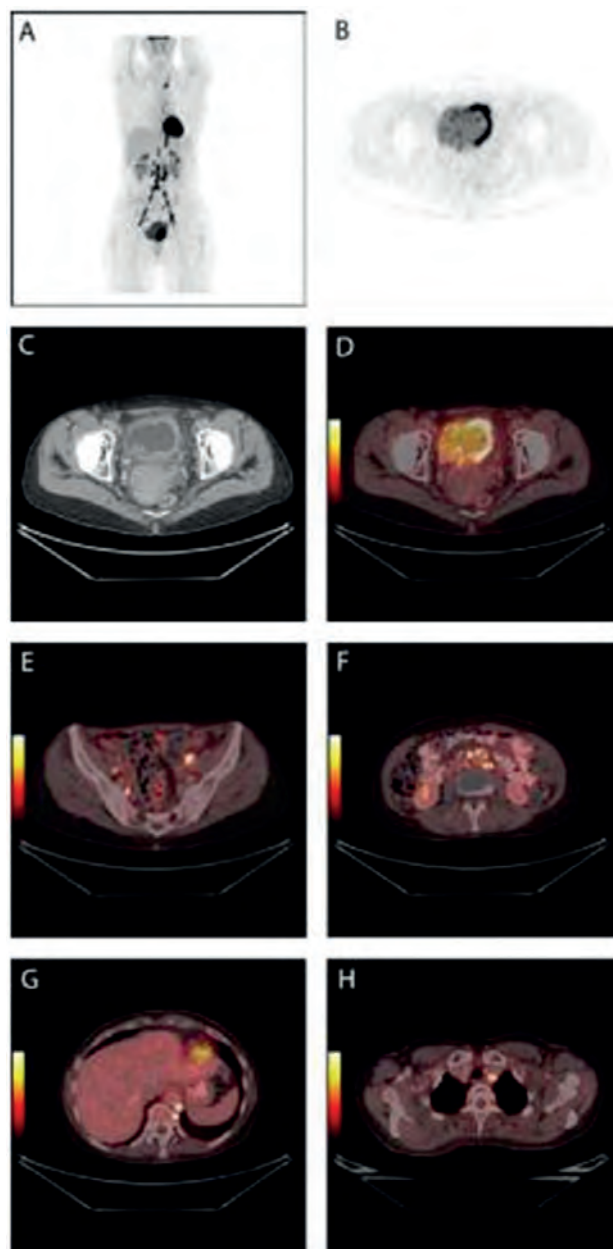
Приложение на PET/CT при начална диагностика и стадиране

Обичайният диагностичен алгоритъм при новооткрит КПМ е прилагане на тазова, абдоминална и торакална диагностична КТ с интравенозно контрастно усилване или МРТ за оценка на локална инвазия на тумора и разпространение на болестта в лимфните възли (ЛВ) и други органи.⁴ Цистоскопия с дълбока мускулна биопсия е „златен стандарт“ за оценка на мускулна инвазия.⁵

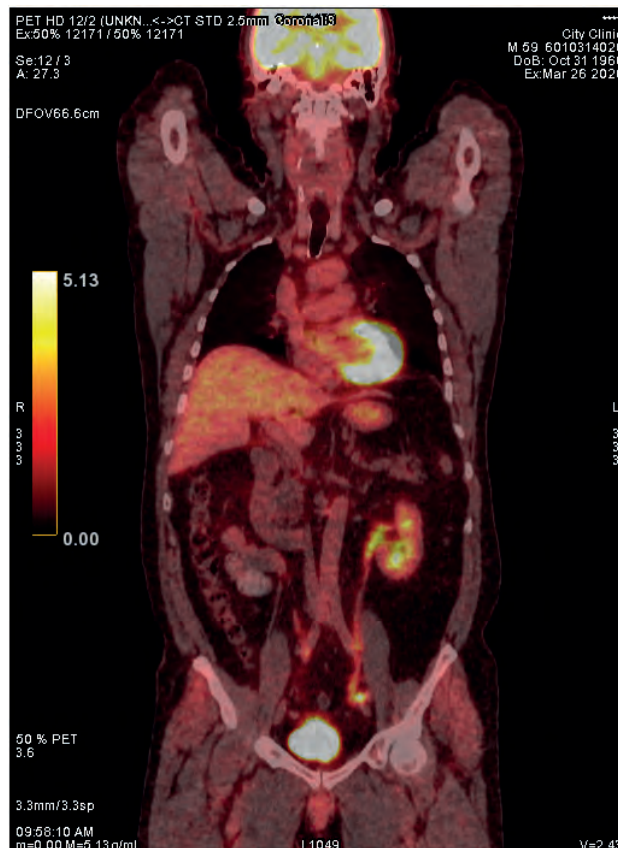
Приложението на МРТ е метод на избор за локално стадиране на тумора и специално при суперфициално и мултицентрично разпространение; при обхващане на перивезикална мастна тъкан и на регионални и далечни лимфни възли точността му може да достигне 91-100%, подобрявайки данните от КТ.⁶

Визуализацията на първичния КПМ е затруднено с PET/CT поради нормалната физиологична активност на пикочния мехур от екскретираните радиофармацевтици (РФ), но с прилагане на специализирани подходи за освобождаване на пикочния мехур и високоразделителна КТ в хибридузацията на PET се постига значима диагностична информация.^{7, 8} Обнадеждаващи са проучванията за прилагане на PET/MRI при локална инвазия; методът е с по-добри възможности за мекотъканно контрастиране и изобразяване на мускулна инвазия от PET/CT.⁹ Поради предимно морфологичната информация, която КТ и МРТ дават, възникват затруднения при детекция на метастатични лимфни възли, по-малки от 1 cm и това може да доведе до фалшиво негативни резултати поради липса на функционална метаболитна информация.¹⁰

В метаанализ на Wang N, et al. се доказва чувствителност на PET/CT от 80% при детекция на първичен тумор на пикочен мехур.¹¹ Lodde M, et al. считат, че за визуализация на първичен тумор изследването е с по-висока чувствителност от КТ (85%



Фигура 1. Пациентка с мускулоинвазивен карцином на пикочен мехур за стадиране: визуализира се първичният тумор (вляво), както и метастази в множество абдоминални и единичен паратрахеален лимфен възел



Фигура 2. Пациент с карцином на пикочен мехур за стадиране: визуализира се първична формация и метастаза в единичен илиачен лимфен възел вляво

срещу 77%), но по-малко специфично (25% срещу 50%), докато за регионални лимфни възли то е с по-висока чувствителност от 57% срещу 33%, при еднаква специфичност от 100%.¹² За повишаване на чувствителността на визуализация на първичния тумор и регионалните лимфни възли с PET/CT се препоръчва обилна хидратация и форсирана диуреза с 20-40 mg *furosemid*, при което се постига чувствителност и специфичност от 86.7% и 100%.¹³

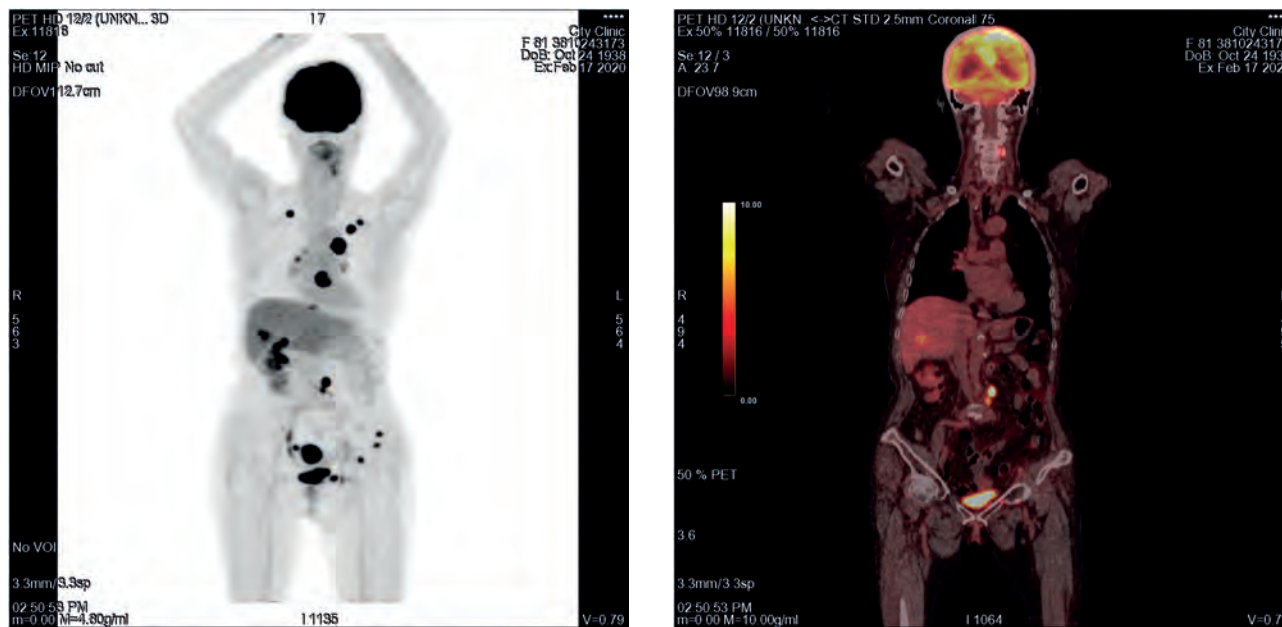
Според препоръките на NCCN 18-FDG PET/CT може да се използва при стадиране на определени пациенти с инвазия на мускулния слой на пикочния мехур или когато има съмнение за метастази при високорискови пациенти – съотв. cT2 или cT3, cT4 стадиум¹⁴ (Фиг. 1, 2). Консесусното решение на EAU-

ESMO при планиране на радикално лечение на пациенти с олигометастатична болест е PET/CT да се включи в стадирането им.¹⁵

Приложение на PET/CT при рестадиране

В голямо ретроспективно мултицентрово проучване на *Zattoni et al.*, обхващащо 287 пациенти, се установява, че PET/CT е по-точен в сравнение с другите образни методи при доказване на метастази в лимфни възли, бели дробове и кости, с чувствителност и специфичност от 94% и 79%.¹⁶

В систематичен и метаанализ на *Cervino A, et al.*³ се оценява ролята на PET/CT, сравнена с конвенционални образни методи (КТ и МРТ), при стадиране и реста-



Фигура 3. Пациентка с рецидив от карцином на пикочен мехур след ТуТУР и лъчелечение: данни за метастази в торакални и абдоминални лимфни възли, бяли дробове, черен дроб и кости

диране на 1944 болни с уретелен карцином, от които 1661 са изследвани за стадиране и 283 – за рестадиране. Установява се, че 18-FDG PET/CT е по-точен метод за оценка на лимфни възли, като при определяне на стадия чувствителността и специфичността са съотв. 41.8% и 91%, а при рестадиране – съотв. 94% и 93%. Необходими са по-нататъшни мултицентрични проучвания за определяне на точното му място в диагностичния алгоритъм при пациенти с уретелен карцином.

В друг метаанализ за визуализация на обхванати от болестта лимфни възли при стадиране и рестадиране се установява, че чувствителността на изследването е съотв. 91% и 93% и е по-висока от тази, постигната с конвенционални образни методи (КТ и МРТ)¹ (Фиг. 3).

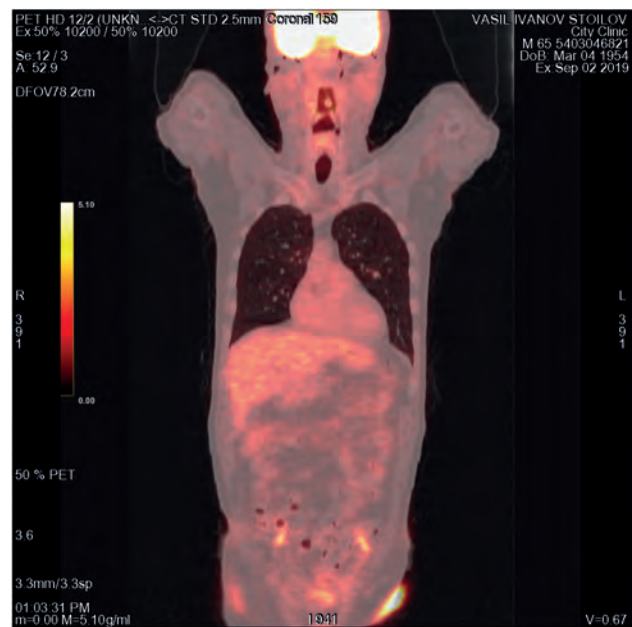
При усъспекция за костни метастази или болков синдром при високорискови пациенти в стадий III или IV се препоръчва провеждане на костна сцинтиграфия или PET/CT с 18F-натриев флуорид, който е с най-висока чувствителност при неясен резултат

от други образни техники.¹⁶ При комбинирано провеждане на PET/CT с 18F-NaF и 18F-FDG се детектират два пъти повече костни лезии, отколкото при самостоятелно приложение на последния радиофармацевтик, и е възможно надеждно да се проследи ефектът от химио- и таргетна терапия.¹⁷

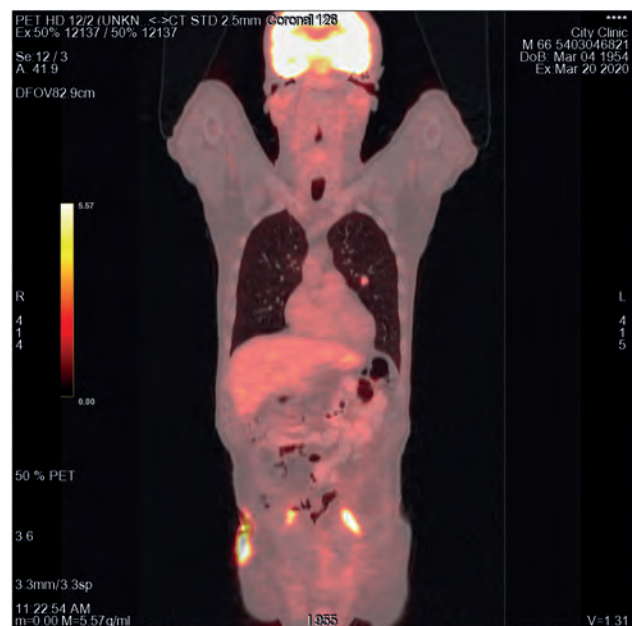
PET/CT при определяне на терапевтичен подход и прогноза

Визуализацията на далечни метастази с FDG-PET/CT е много важно за определяне на по-нататъшния терапевтичен подход при пациенти с КПМ, като позитивната предиктивна стойност на изследването е 78%, а негативната – 91%.² Докато диагнозата на локален рецидив може да насочи клинициста към предприемане на оперативен подход или лъчелечение, далечните метастази изискват системна или палиативна терапия. Проучване на *Mertens et al.* при 96 пациенти доказва, че с FDG-PET/CT се визуализират в 19.8% от болните повече далеч-

РЕТ/СТ ПРИ СТАДИРАНЕ И РЕСТАДИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР



Фигура 4а. Пациент с карцином на пикочен мехур pT2 Nx Mx за рестадиране след цистектомия: липсват данни за дисеминация на болестта



Фигура 4б. Същият пациент с карцином на пикочен мехур (Фиг. 4а) след б месеца: прогресия на болестта със солитарна метастаза в ляв бял дроб

ни метастази, отколкото с конвенционални образни методи, при което терапията се променя при 20% от тях.¹⁸ В проучване на Güneş *et al.* върху 83 пациенти се установява промяна в терапията към палиативна при 34.9%¹⁰, а в изследване на Apolo *et al.* промя-

ната на терапията е при 68%¹⁹ (Фиг. 4а, 4б).

В единични изследвания се доказва прогностичен ефект на метода: наличие на FDG-PET/CT позитивни екстравезикални метастази при мускул-инвазивен КПМ корелира с лоша прогноза. Установява се двего-

дишна преживяемост при 23% от пациентите с метастази и при 58% без метастази²⁰, а пациенти, които реагират на неоадювантна терапия, са с по-добра преживяемост²¹

Заклучение

Може да се каже, че PET-CT е препоръчителен метод при стагиране и рестагиране на болни с мускул-инвазиращ КПМ за детекция на нодални и далечни метастази, с предимство пред конвенционалните образни методи и с особена стойност при планиране на радикално лечение. За визуализация на първичен КПМ и локорегионалната му инвазия МРТ и PET/MRI са методи на избор с по-висока точност от PET/CT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu L, Chen J, Liang J, et al. Vlinical value of FDG PET and PET/CT in urinary bladder cancer: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Rad* 2012; 2411-2416
2. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke P. PET/CT and MRT in bladder cancer. *J Cancer Sci Ther* 2012; 14 (1): 7692
3. 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
4. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778-792
5. Razik A, Das Ch, Sharma S. PET-CT and PET-MRI in urological cancers other than prostate cancer: An update on state of the art. *Ind J Urology* 2018; 34 (11): 20-27
6. Oz II, Altinbas NK, Serifoglu I, Oz EB, Yagci C. The role of computerized tomography in the assessment of perivesical invasion in bladder cancer. *Pol J Radiol* 2016; 81: 281-287
7. Tagliabue LMS. Time to reconsider FDG-PET/CT for local and distant staging of urological malignancies. *Clin Trans Imaging* 2016; 4: 221-223
8. Zittoni F, Hankins R. PET/CT and urinary cancers: the message from urologists.
9. Civelek A, Link J, Agarwal P. FDG PET-MRI in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *JNM* 2017; 58: 753
10. Güney I, Küçük K, İzol V, et al. The role and effect of FDG-PET/CT on patient management and restaging of bladder carcinoma. *Turk L Urol* 2019; 45 (6): 423-430
11. Wang N, Jang P, Lu Y. Is 18F-FDG PET useful for detecting bladder lesions. A meta analysis. *Urol Int* 2014; 92: 143-149
12. 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
13. Harkirat S, Anand S, Jacob M. Forced dxiuresis and dual phase 18F-FDG PET-CT for restaging of urinary bladder cancer. *J Rad Imag* 2010; 28: 3973-3979
14. CNNC Guidelince v. 4. 2019. Available at: www.nccn.com
15. EAU-ESMO consensus statement on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder:under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol* 2019; 30: 1697-1727
16. Zattoni F, Incerti E, Colichia M. 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 Urol* 2018; 43: 2381-2386
17. Mena E, Lin J, Lindenberg M, et al. Value of combined 18F-FDG/18F-NaF PET/CT in tumor detection and therapy response. *JNM* 2017; 58 (Suppl. 1): 754
18. Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, et al. Impact of 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle. *BJU Int* 2013; 112: 729-734
19. Apolo A, Riches J, Schoder H, et al. Clinical value of FDG-PET/CT in bladder cancer. *J Clin Onc* 2010; 28: 3973-3978
20. Mertens L, Mir M, Scott A, et al. FDG-PET/CT aids staging and predicts mortality in patients with muscle invasive bladder cancer. *Urology* 2014; 83: 393-398
21. Giannatempo P, Alessi A, Miceli R. Interim FDG-PET/CT for early response assessment of therapeutic response to chemotherapy for metastatic transitional cell cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12: 433-439

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ СПЕСТ-СТ НУКЛЕАРНОМЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ ПРИ УРОТЕЛНИ КАРЦИНОМИ

проф. д-р Соня Сергиева, дм¹

проф. д-р Илия Салтиров, дм²

д-р Огнян Гъцев²

д-р Албена Факирова³

д-р Боряна Илчева³

Милена Димчева⁴

д-р Радослав Мангалджиев⁵

¹Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ, София

²Клиника по ендоурология и екстракорпорална литотрипсия, ВМА, София

³Клиника по обща и клинична патология, ВМА, София

⁴Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ, София

⁵Отделение по медицинска онкология, СБАЛОЗ, София

ОБЗОР

Уротелните карциноми (УК-и) се образуват в процеса на малигнена трансформация на клетки на преходноклетъчния епител. Според своята локализация УК-и се разделят на такива, които се развиват в долен (пикочен мехур, уретра) и в горен уринарен тракт (уретери и кухинна система на двата бъбрека – пиелон и чашки). Целотелесната костна сцинтиграфия и динамичната нефросцинтиграфия с последващи прицелни СПЕСТ-СТ изследвания имат важно клинично значение при болни с тези онкологични локализации за точна диагноза и стагиране на вторични костни лезии, за визуализиране на обструктивна хидронефроза и релативна бъбречна функция, с оглед определяне на оптимален терапевтичен подход, особено при високорискови пациенти.

Увод

Уротелните карциноми (УК-и) се образуват в процеса на малигнена трансформация на клетки на преходноклетъчния епител. Според своята локализация се разделят на такива, развиващи се в долен (пикочен ме-

хур, уретра) и горен уринарен тракт (уретери и кухинна система на двата бъбрека – пиелон и чашки).

Карцином на пикочен мехур (КПМ). Той едно от най-често срещаните злокачествени болести, като заема четвърто

място след карциномите на простатна жлеза, бели гробове и дебело черво; представлява около 5-10% от всички малигнени тумори в Европа и САЩ. Наблюдава се полов диморфизъм в полза на мъже – 75% по-висока заболяемост в сравнение с тази при жени. Пикът на болестта се наблюдава около 60-65-годишна възраст. В 95% от случаите КПП произхожда от т.нар. преходноклетъчен епител, който покрива неговата вътрешната повърхност.¹

Класификация на уротелните карциноми

Последните промени в класификацията, публикувани от WHO през 2016 г., са изложени по-долу.

Неинвазивни уротелни лезии

1. Уротелен карцином *in situ* („плосък“ тип неинвазивен карцином) – представлява около 3% от *de novo* възникнали уротелни неоплазми, но се среща асоциирано с около 45% от инвазивните неоплазми; обширните и мултифокални лезии значително влошават прогнозата.

2. Неинвазивен папиларен уротелен карцином, low grade – прогресията към инвазивен уротелен карцином е по-малко от 5%; често се наблюдават рецидиви в до 70% от пациентите.

3. Неинвазивен папиларен уротелен карцином, high grade – характеризира се с изразен цитологичен и структурен атипизъм, чести рецидиви и по-висок процент на риск за прогресия в инвазивен карцином.

4. Папиларна уротелна неоплазма с нисък малигнен потенциал – хистологично прилича на уротелния папилом, не се наблюдава значително повишен целуларитет и задебеляване на уротела. Прогнозата за пациентите с този тип неоплазма е изключително добра, възможни са рецидиви, но значително по рядко отколкото при low grade неинвазивния папиларен уротелен карцином.

5. Уротелен папилом – бенигна неоплазма с честото между 1-4%; много рядка честото на рецидиви, около 8%

6. Инвертен уротелен папилом – бенигна неоплазма, най-често е солитарна лезия и представлява около 1% от уротелните неоплазми; в 70% от случаите се локализира в пикочния мехур, но може да се намери и в уретери и бъбречно легенче. Описаните рецидиви са в около 1% от случаите, а прогресията към карцином е изключително рядка.

7. Уротелна пролиферация с несигурен малигнен потенциал – това е нова категория, въведена при последната ревизия на класификацията на СЗО от 2016 г. Обединява изоплазваните преди папиларна и плоска уротелна хиперплазия, често се наблюдава при проследяване на пациенти с предхождащи неинвазивни уротелни неоплазми. Според последни проучвания се установява, че за разлика от реактивните уротелни хиперплазии, този тип неоплазма носи потенциал за рецидиви при около 17% от случаите, когато е *de novo* възникнала, и при около 40% от пациенти с предхождащи неоплазми.

8. Уротелна дисплазия – дефинира се като „плоска лезия“ със значими цитологични и структурни аномалии, но не изпълва критериите за карцином *in situ*; приема се, че се касае за прекурсорна неопластична лезия,

Уротелен карцином

1. Инфилтриращ УК. (1) Low grade инфилтриращ УК – представлява високо диференциран УК, G1. (2) High grade инфилтриращ УК – в ревизията от 2016 г. се обединяват умерено и ниско диференцираният УК-и (G2 и G3) в група на high grade УК.

2. Гнезден вариант на УК. Рядък морфологичен вариант, има описани около 50 случая; характеризира се с агресивно поведение.

3. Микрокистичен УК.

4. Микропапиларен УК – рядък вариант, около 3% от УК-и, клинично агресивен, асоцииран с честа лимфоваскуларна инвазия.

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ СПЕСТ-СТ...

5. Лимфоепителиома-подобен УК – пог 1% от УК-и. За разлика от назофарингеалния карцином, не се асоцира с *Epstein-Barr* инфекция. Често е в много напреднал стадий при диагностицирането му.

6. Плазмоцитоиден (тип „пръстен с камък“) дифузен УК – с много лоша прогноза; често при диагностицирането на този морфологичен вариант процесът е в много напреднал стадий.

7. Саркоматоиден УК – с много лоша прогноза, свързан с чести органи и лимфни метастази; около 70% от пациентите умират от този тип УК в рамките на 1 до 48 месеца след диагностицирането му (средно 17 месеца).

8. Гигантоклетъчен УК – рядък морфологичен вариант, най-често се среща при мъже между 70 и 90 години; с лоша прогноза.

9. Слабо диференциран УК.

10. Богат на липиди (lipid rich) УК – по-често е в пикочен мехур, рядко – в уретери и бъбречно легенче. Този морфологичен вариант често се наблюдава, асоцииран с други морфологични варианти (микروпапиларен или плазмоцитоиден).

11. Светлоклетъчен (богат на гликоген) УК.

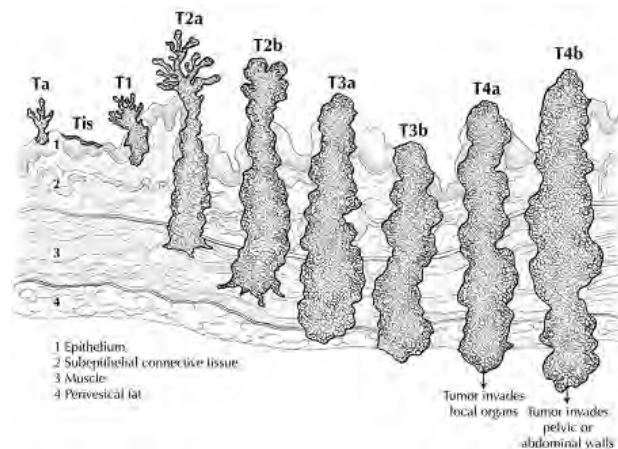
Туморите на пикочния мехур могат да нарастват както навътре в кухината на мехура – екзофитна форма, така и да проникват по-дълбоко в стената му – ендофитна форма. Освен хистологичния вариант, голямо значение за прогноза и преживяемост има и клетъчната инвазия в мехурната стена, определяща стадия на болестта.

TNM класификация (Осма редакция, 2017)²

T – първичен тумор

TX – не се открива първичен тумор

T0 – няма доказателство за първичен тумор



Фигура 1. T-класификация на тумори, локализирани в пикочен мехур

Ta – неинвазивен папиларен карцином

Tis – карцином *in situ*: ‘плосък тумор’ (CIS)

T1 – туморът прониква в субепителиалната съединителна тъкан

T2 – туморът прониква в мускулната тъкан на пикочния мехур

T3 – туморът прониква в околните тъкани

T4 – туморът прониква в някоя от следните структури: простата, матка, влагалище, тазова, коремна стени.

N – лимфни възли

N0 – няма регионални лимфни метастази

N1 – метастаза в единичен лимфен възел до 2 cm в най-големия си размер

N2 – метастаза в единичен лимфен възел по-голяма от 2 cm, но не по-голяма от 5 cm в най-големия си размер

N3 – метастаза в лимфен възел по-голяма от 5 cm в най-големия си размер

M – далечни метастази

M0 – няма далечни метастази

M1 – далечни метастази

Рискът от рецидив на болестта и развитие на далечни метастази зависи из-

ключително от степента на малигненост (*грейд*) и от стадия на болестта (*TNM*) – колкото по-ниско диференциран е туморът и по-дълбоко инфилтрира мекхурната стена, толкова повече рискът от рецидив и прогресия на болестта се повишава.² Установено е, че рискът е по-висок при множествени, отколкото при единичните формации.

Радикалната цистектомия е „златен стандарт“ за лечение на мускул-инвазираща форма на КППМ, както и на някои форми на неинвазивен карцином.³ Коректното предоперативно стадирание на далечни костни метастази при болни, показани за радикална цистоскопия, е от изключително важно значение за определяне на оптималния терапевтичен план. Наличие на дисеминиран метастатичен процес в скелета е контраиндикация за провеждане на радикално оперативно лечение; метод на избор при тези случаи е палиативната терапия.³

Целотелесната костна сцинтиграфия (ЦКС)

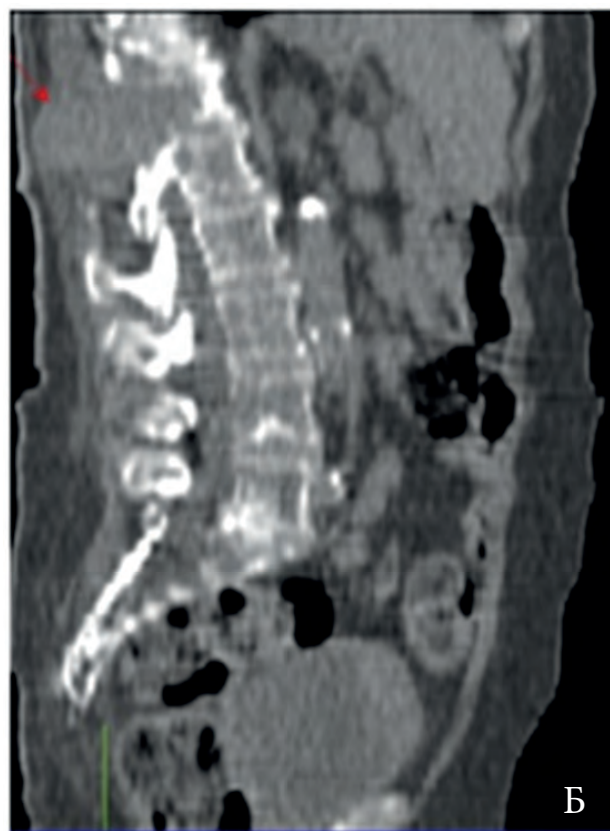
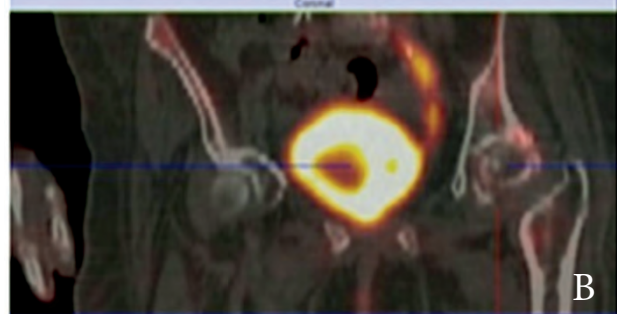
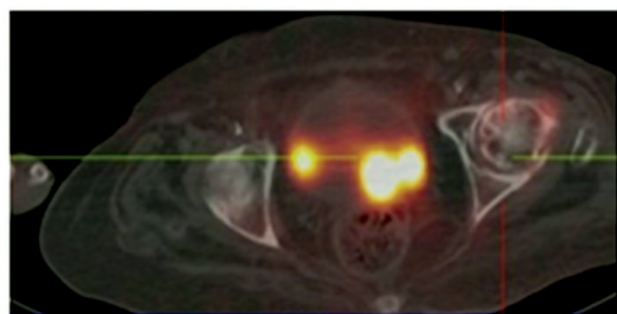
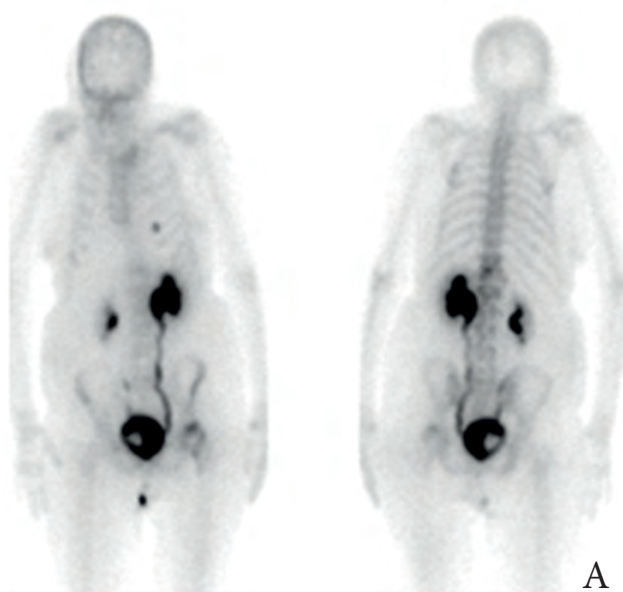
Това е високо чувствително и специфично нуклеарномедицинско изследване за адекватното М-стадиране на болестта, който се прилага рутинно за ранната диагностика и определяне на степента на разпространение на вторични лезии в скелета при високорискови болни с КППМ. В САЩ е проведено кохортно проучване на популационно ниво, предназначено да оцени ролята на ЦКС за предоперативно стадирание на болни с КППМ, показан за радикална цистектомия, обхващащо периода 2004-2011 г.³ Анализирани са данните на 5573 болни, при които е проведено радикално хирургично лечение. При 1754 (31%) пациенти на възраст между 66 и 99 години е проведена предоперативна костна сцинтиграфия. Резултатите от това кохортно проучване показват, че основните индикации за стадираща ЦКС при болни с високорискова болест се определят

от следните критерии: локално авансирал туморен процес – рТ3/Т4, нискодиференциран хистологичен вариант – G3 с мускулна инвазия, повишени стойности на алкална фосфатаза и клинична симптоматика от страна на костните и ставни структури. В това проучване са установяват костни метастатични огнища при 27% от болните с висок риск. С оглед повишаване специфичността на изследването се препоръчва провеждане на компютър-томография (КТ) или SPECT-СТ при неясни сцинтиграфски образи; целта е определяне на морфологичната характеристика на костните структури с абнормно повишен минерален метаболизъм.^{4,5}

Хибридни SPECT-СТ образи

Тези методи дават възможност за установяване на метастатични лезии в тазови кости в някои от случаите със суперполяция на активността поради ретенция на урина в пикочния мехур. Това има практическо значение за точна делинеация на таргетния туморен обем при планиране на стабилизираща оперативна интервенция или провеждане на палиативно лъчелечение.^{4,7} Съществена клинична роля има SPECT-СТ за повишаване на специфичността на костната сцинтиграфия (до 91%) с възможност за провеждане на диференциална диагноза на бенигни от малигни промени в скелета.^{5,7} В едно клинично изпитване са обобщени данни от проведена предоперативна костна сцинтиграфия при 179 болни с КПП. Костни вторични лезии са диагностицирани при 61.5% от болните с дълбока мускулна инфилтрация, при 19.2% от случаите с повърхностна инвазия и при 7.7% без инвазия на туморния процес.⁸

Резултатите от цитираните клинични проучвания могат да бъдат обобщени както следва: при диагностика на вторични костни лезии след провеждане на целоте-



Фигура 2. Болна с КПМ. Целотелесната костна сцинтиграфия (А) показва неравномерно разпределение на активността в пикочен мехур поради наличие на туморна формация, хидроуретер вляво, умерено повишен минерален метаболизъм в областта на Th11-Th12 и лява тазобедрена става. На прицелните СПЕСТ-СТ образи (Б, В) се визуализира мекотъканныя формация с вторичен произход, инфилтрираща и деструктурираща тялото на Th12 и компримираща медула спиналис. В областта на лявата тазобедрена става се установи авансиран коксартрозен процес

лесна костна сцинтиграфия радикалната цистектомия при болни с мускулоинвазивен КПМ не се препоръчва, а палиативната терапия е метод на избор за лечение (Фиг. 2). Това е от особено значение при болни, провели неоадювантна химиотерапия, при които

е необходимо да се приложи мултидисциплинарен терапевтичен подход (Фиг. 4). Това изследване намира клинично приложение за проследяване на болните и определяне ефекта от приложеното лечение при тумор-индуцирана костна болест (Фиг. 3, 5).



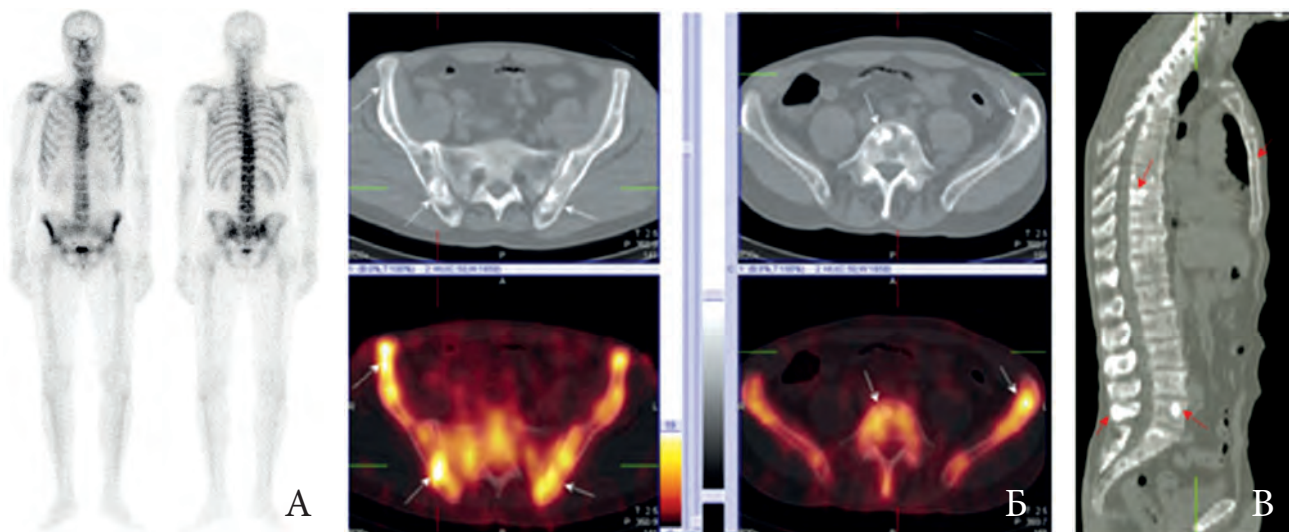
Фигура 3. Болна с КПМ и десен уретер (pT3N1M0 G3) след радикална десностранна нефроуретеректомия и химиотерапия, чернодробни метастази. На целотелесната костна сцинтиграфия (А) се установява хиперфиксационно огнище в крилото на дясна илиачна кост и пубисна симфиза. На SPECT-CT (Б, В, Г, Д) се визуализира мекотъкнна формация, локализирана пред крилото на дясна илиачна кост, с наличие на макрокалцификации, натрупващи маркирани фосфатни комплекси, инфилтрираща по съседство костта, и остеоасклеротични метастази в областта на дясна пубисна кост с повишен минерален метаболизъм

Уротелни карциноми на горен уринарен тракт (УКГУТ-и)

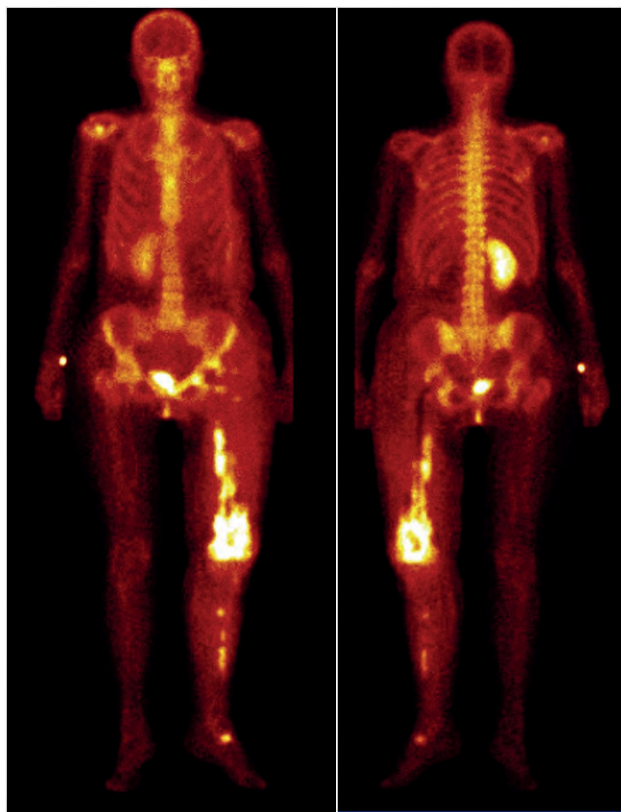
Те са редки неоплазми, представляващи от 2% до 5% от всички уротелни злокачествени болести.⁹ По-често УКГУТ-и засягат кухинната система на бъбрека и само при 25% са разположени в уретера, като най-често засягат дисталната (70%), средната (25%) и по-рядко проксималната му част (5%). Множествени лезии се срещат при 10-20% от случаите, а двустранно засягане е изключително рядко и се среща при

2-4%.¹⁰ По правило УКГУТ е агресивно заболяване и в около 60% от случаите е в инвазивен стадий в момента на поставяне на диагнозата, за разлика от уротелния КПМ, при който този процент е 15-25%.¹¹ Наличие на съпътстващ карцином *in situ* се среща около 11-36% от пациентите с УКГУТ.¹² От изключителна важност е провеждане на прецизна диагностика с цел екзактно стадияне на тумора с последващо правилно клинично решение за лечение. Стадият и степента на диференциация на тумора са важни фактори в прогнозата на болестта. В момента радикалната нефроуретерек-

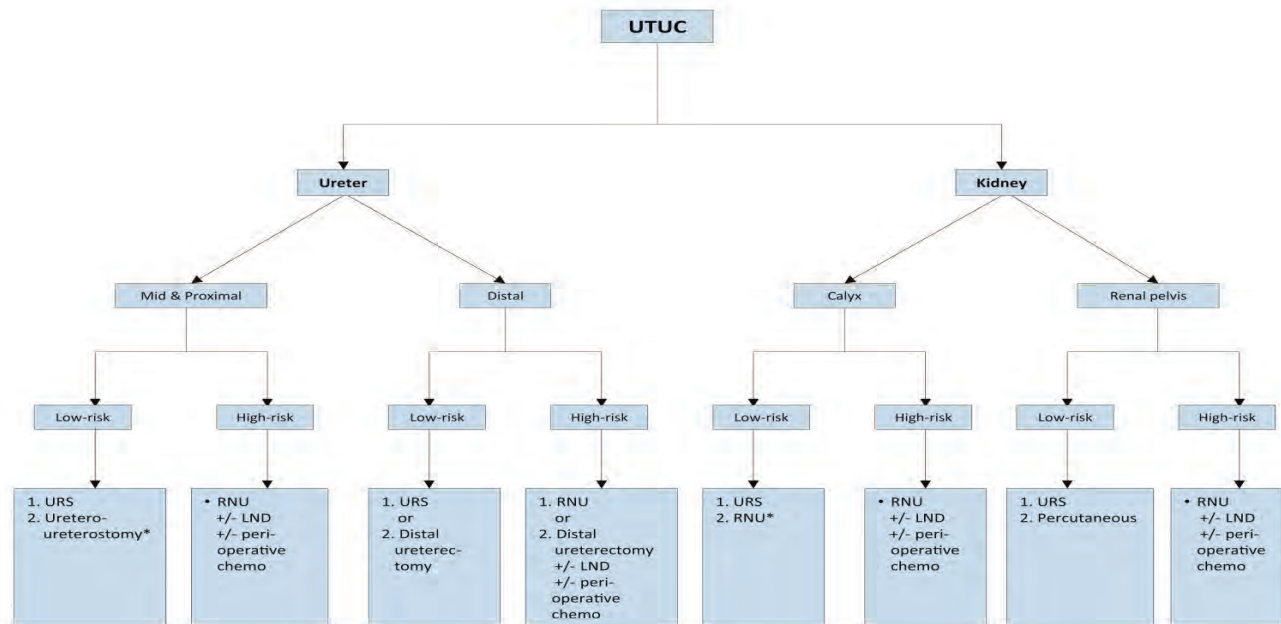
КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ СПЕСТ-СТ...



Фигура 4. Болен с КПМ след ТуТУР (G3) с мускулна инвазия и костни метастази. Проведени лъчелечение, химиотерапия и остеомодулатори. Целотелесната костна сцинтиграфия (А) показва множествени метастази с интензивно натрупване на остеотропен радиофармацевтик в торакални и лумбални прешлени, стернум, тазови кости и синхондрози, скапули и раменни стави, корелиращи с остеосклеротични метастатични лезии, визуализирани на СПЕСТ-СТ образите (Б, В)



Фигура 5. Болна с КПМ и ляв уретер (G3) след радикална левостранна нефроуретеректомия и химиотерапия. В областта на лява тазобедрена става е проведено ендопротезиране за патологична фрактура на лява бедрена кост. На целотелесната костна сцинтиграфия (А) се установяват множествени метастази с интензивно натрупване на остеотропен радиофармацевтик в ацетабулум и дистална трета на ендопротезата в лява тазобедрена става и ляв фемур, лява ишиадична и илиячна кости, лява колянна става и лява тибия



1 = first treatment option; 2 = secondary treatment option.

*In case not amenable to endoscopic management.

LND = lymph node dissection; RNU = radical nephroureterectomy; URS = ureteroscopy

Фигура 6. Хирургично поведение при УКГУТ според локализация на процеса и риска (EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma)

томия с резекция на стената на пикочния мехур около уретерния остиум е „златен стандарт” в лечението.¹³ От друга страна, през последните години с развитието на ендоскопските методи и енергийни източници за диагностика и лечение на урологичните заболявания се натрупа опит и в ендоурологичното лечение на пациенти с тумори на горен уринарен тракт.¹⁴ Ендоурологичното лечение с лазерна аблация е възможен метод за лечение на единични, повърхностни, с малък размер, високодиференцирани (G1) УКГУТ-и. Методът на лечение изисква строго следоперативно наблюдение с извършване на контролни уретеро-ренокоспии и образни изследвания с цел ранно диагностициране на рецидиви и вземане на решение за вида на последващото лечение. Показанията за

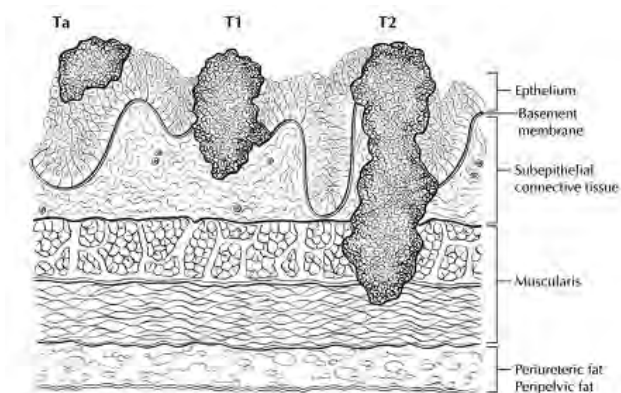
ендоскопско лечение на УКГУТ все още не са добре дефинирани (Фиг. 6). Показани за ендоскопска лазерна аблация са пациенти с единствен бъбрек, с хронична бъбречна недостатъчност, с повишен риск от усложнения при отворена операция или с двустранно ангажиране от уротелен карцином.¹⁰ Използването на тази оперативна техника не компрометира онкологичните резултати, запазва бъбречната функция и едновременно може да се оперира както в уретера, така и в кухинната система на бъбрека.^{15, 16}

T – класификация на първични тумори, локализиращи се в кухинната система на бъбрек или в уретер (Осма редакция, 2017)² (Фиг. 7-9):

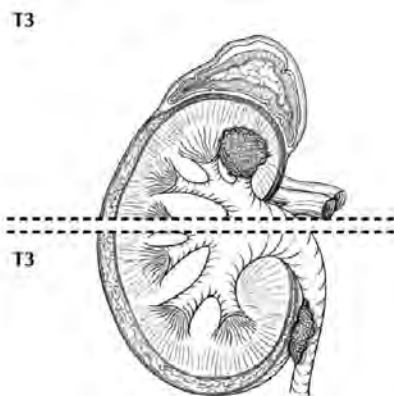
T – първичен тумор

TX – не се открива първичен тумор

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИБРИДНИ СПРЕСТ-СТ...



Фигура 7. T-класификация на тумори, локализирани в кухинна система на бъбрек или в уретер: T₀ се определя като неинвазивен папиларен карцином; T₁ – туморът прониква в субепителиалната съединителна тъкан; T₂ – туморът прониква в мускулната тъкан на пиелон или уретер



Фигура 8. T-класификация на тумори, локализирани в кухинна система на бъбрек или в уретер: T₃ – (за бъбречно легенче) туморът прониква в околната мастна перипиелонна тъкан или в бъбречния паренхим; T₃ (за уретер) – туморът прониква в периуретералната мастна тъкан

T₀ – няма доказателство за първичен тумор

T_a – неинвазивен папиларен карцином

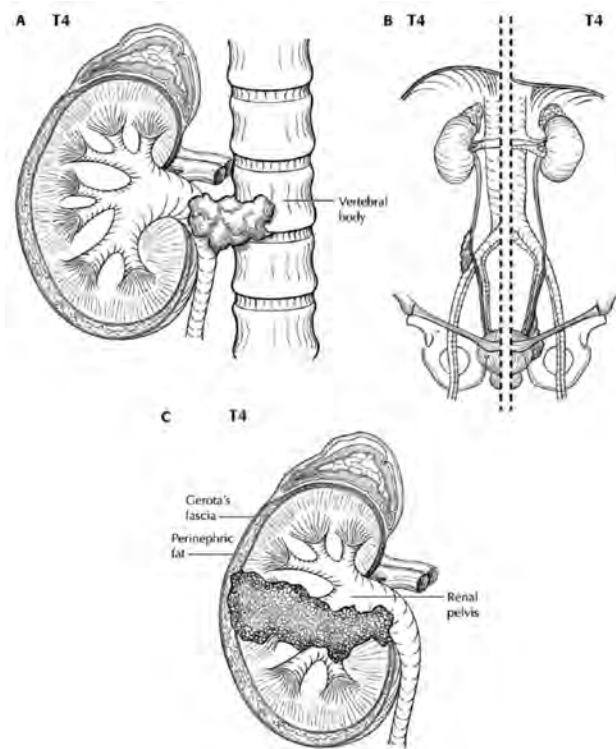
T_{is} – карцином *in situ*: ‘плосък тумор’ (CIS)

T₁ – туморът прониква в субепителиалната съединителна тъкан

T₂ – туморът прониква в мускулната тъкан на пиелона или уретера

T₃ – (за бъбречно легенче) туморът прониква в околната мастна перипиелонна тъкан или в бъбречния паренхим; T₃ (за уретер) – туморът прониква в периуретералната мастна тъкан

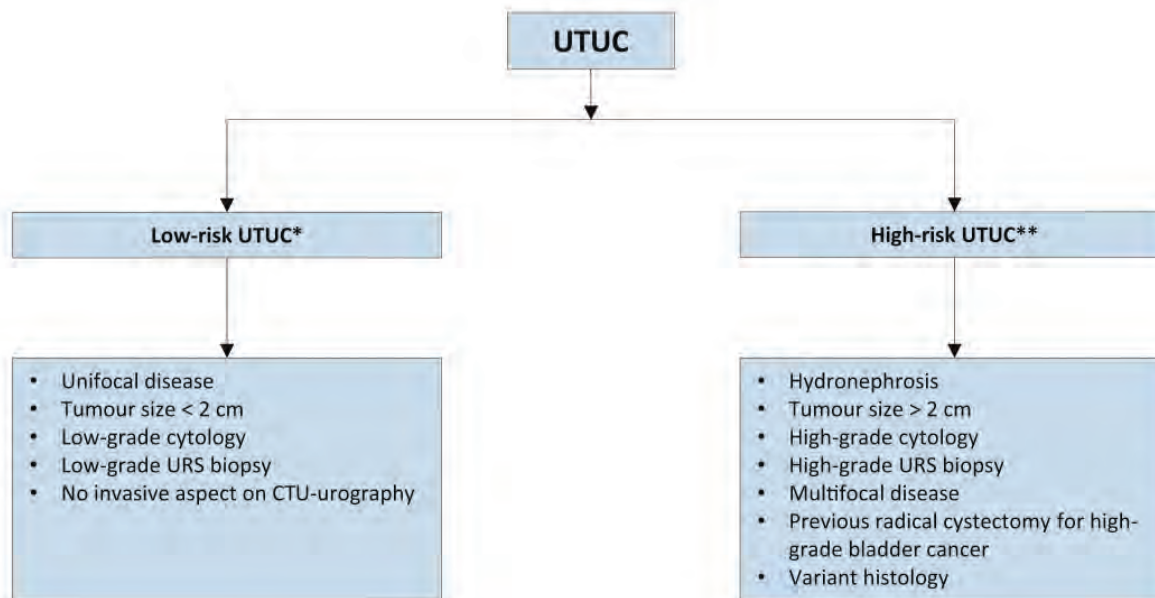
T₄ – туморът прониква в съседните органи или в периреналната мастна тъкан



Фигура 9. T-класификация на тумори, локализирани в кухинна система на бъбрек или в уретер: T₄ – туморът прониква в съседни органи или в периренална мастна тъкан

Клинична симптоматика при УКГУТ

Най-често се манифестира с хематурия и хидронефроза, болка и тежест в лумбална област. Предоперативните данни от образни изследвания за наличие на obstructivна хидронефроза при високорискови пациенти се свързва с по-лоша прогноза и напреднал стадий на болестта (Фиг. 10).¹⁷



CTU = computed tomography urography; URS = ureteroscopy; UTUC = upper urinary tract urothelial carcinoma.

*All these factors need to be present.

**Any of these factors need to be present.

Фигура 10. Стратификация на риска при УКГУТ (EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma 2018)

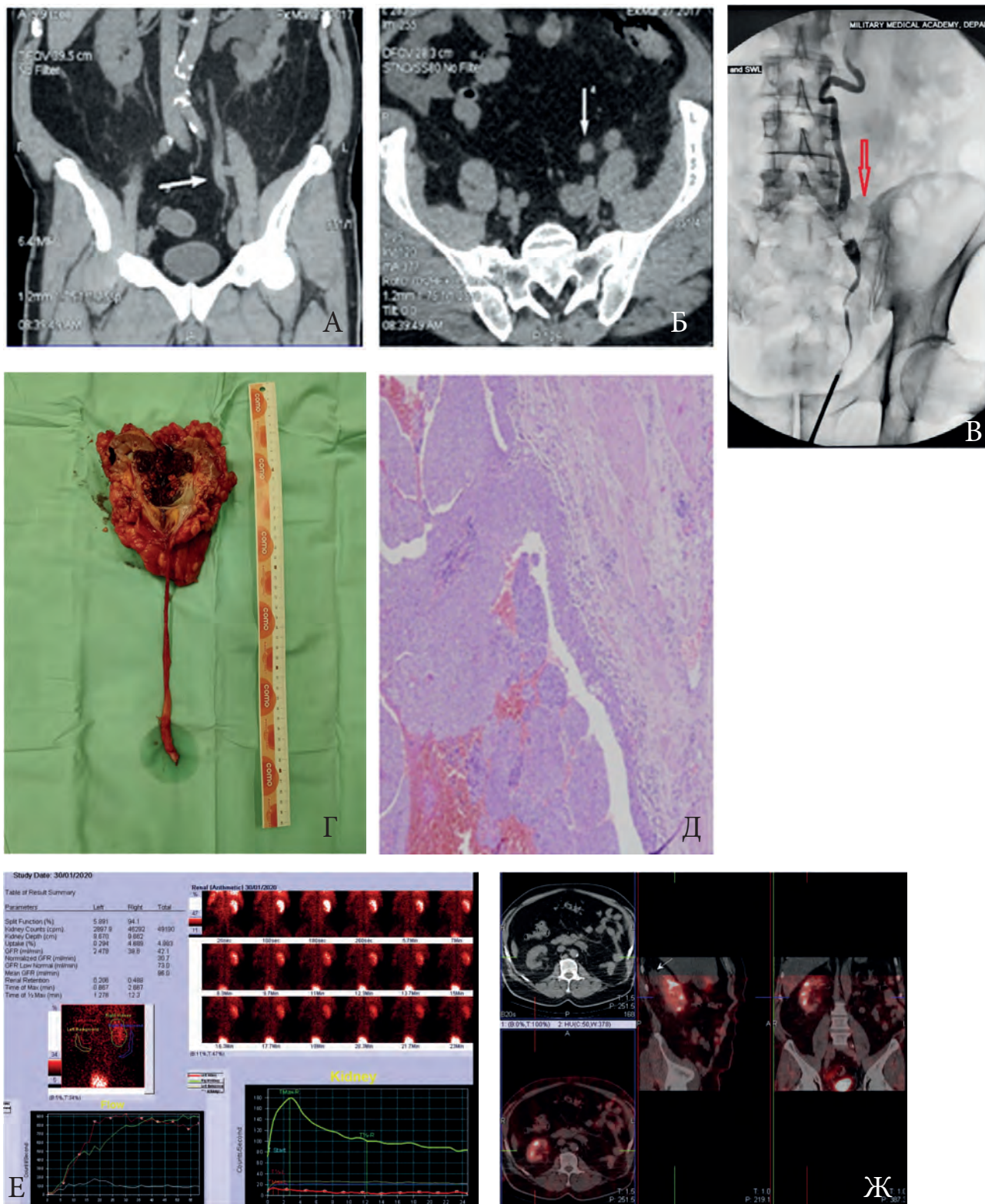
Поради тези причини е направен анализ на данни от проведено ретроспективно проучване за предоперативна диагноза на унислатералната бъбречна обструкция и хидронефроза, както и за определяне на разделната релативна бъбречна функция.¹⁸ За тази цел са проведени компютъртомографска (КТ) урография и динамична нефросцинтиграфия, като резултатите от образните изследвания са сравнени с патохистологични данни след хирургично лечение (радикална нефроуретеректомия) при всички болни. Проучването е реализирано в университета *Томас Джеферсън* във Филаделфия за периода 2001-2013 г. Осемдесет и двама от всички болни са изпълнили критериите за включване, 26 от тях (31.7%) са с локално авансирала болест, съответно в стадий pT3/pT4, докато 56/82 (63.4%) са диагностицирани в по-ранен стадий – pT2. Критериите за унислатерал-

на бъбречна обструкция са детерминирани от ретенционни нефрограми, бъбречна кортикална атрофия с асоциирани хидронефроза, хидрокаликоза, пиелектазия или хидроуретер и релативна бъбречна функция.

Въз основа на получените резултати от проведените образни изследвания могат да се направят следните обобщения и изводи:

При 10/26 (38.5%) от болните с локално авансирала болест е установена унислатерална обструктивна уропатия, като процентът за стадий pT2 е 21/56 (37.5%), т.е. не при всички болни в напреднал стадий се наблюдава пълна функционална ренална обструкция.

При 70% от болните с унислатерална обструкция първичният тумор е локализиран в уретер, което се оказва най-важен фактор в това проучване.



Фигура 12. Болен с тумор в дистална част на ляв уретер след левостранна нефроуретеректомия и предоперативни образни изследвания (А, Б, В, Г, Д). Контролна динамична нефросцинтиграфия с последваща SPECT-СТ (Е, Ж) показват нефрограма от нефректомичен тип вяво и съхранена ренална функция на десен бъбрек

Друг основен извод касае значението на разделната релативна бъбречна функция за определяне на терапевтичното поведение при УКГУТ (Фиг. 11).

„Златен стандарт“ за лечение на тези тумори е радикална нефроуретеректомия с резекция на стената на пикочния 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 болни с УТГУТ-и^{18, 19} (Фиг. 12).

Приложението на СПЕСТ-СТ повишава в значителна степен диагностичната точност на динамичната нефросцинтиграфия, което намира практическо приложение за установяване на причини, наличие и степен на предоперативна унислатерална бъбречна обструкция.²⁰

Заклучение

Нуклеарномедицинските изследвания, съчетани с хибридни СПЕСТ-СТ образи, са високо чувствителни и специфични визуални методи, чрез които се установява функционалното състояние на изследваните органи, диагностицират се и се стадират патологични вторични лезии с повишена минерална активност в костни и ставни структури и се определят точна локализация, анатомична структура и съответна морфологична характеристика на тумори, локализирани в долен и горен уринарен тракт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horwich A, M. Babjuk, J. Bellmunt, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer – an international collaborativ. *Ann Oncol* 2019; 30: 1697-1727
2. Brierley JD, M.K.Gospodariwicz, K.Wittekind. TNM classification of malignant tumors. UICC 8th Edition. New York: Wiley, 2017
3. 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
4. Fogelman I, Blake GM, Cook GJ. The isotope bone scan: we can do better. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1139-1140
5. Sergieva S, Alexandrova E, Robev B, Mihaylova I, Dimcheva M. Bone SPECT-CT in diagnosis and staging of osseous metastases. *PJNM* 2015; 5: 1-8
6. Sergieva S, I. Mihailova, E. Alexandrova, et al. SPECT/CT in radiotherapy planning. *Curr Radiopharm* 2015; 8: 9-18
7. Sergieva S, B. Robev, M. Dimcheva. Whole body bone scan followed by SPECT-CT in diagnosis, staging and follow-up of tumor-induced bone disease in patients with urogenital neoplasms. *Eur J Urology* 2014; 13 (Suppl. 5): 177-178
8. Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18 (3): 203-208
9. Siegel RL, Miler KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 66: 7
10. Krambeck AE, Thompson RH, Lohse CM, et al. Imperative indications for conservative management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178: 792-797
11. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115: 1224
12. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017; 35: 379
13. 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: 1122
14. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int* 2012; 110: 1608
 15. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 59: 584-594
 16. Abad PG, del Peso AC, Holmium MFA. YAG laser ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma with new Olympus digital flexible ureteroscope. *Urol Ann* 2013; 5 (3): 212-214
 17. Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al. EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma 2018. Archem, The Netherlands
 18. 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
 19. Fried JG, Morgan MA. Renal imaging: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 73 (4): 552-565
 20. 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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИ
БИОМАРКЕРИ ЗА ИМУНОТЕРАПИЯ
ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Полина Дамянова¹
проф. д-р Савелина Поповска, гмн¹
доц. д-р Наталия Чилингирова, гм²
Тереза Дунева²
доц. д-р Иван Иванов, гм¹

¹Катедра Патоанатомия, Медицински университет, Плевен

²Научноизследователски институт, Медицински университет, Плевен

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Полина Дамянова¹

проф. д-р Савелина Поповска, дмн¹

доц. д-р Наталия Чилингирова, дм²

Тереза Динева²

доц. д-р Иван Иванов, дм¹

¹Катедра Патоанатомия, Медицински университет, Плевен

²Научноизследователски институт, Медицински университет, Плевен

ОБЗОР

Имуноterapiaта се наложи като нов обещаващ подход при лечение на редица напреднали злокачествени заболявания, включително при карцином на пикочния мехур (КПМ). С натрупването на данни за значението ѝ при метастатичен уротелен карцином все по-важно за прилагане на персонализиран терапевтичен подход става откриването на биомаркери с прогностично и предиктивно значение. Това е ключов момент за правилна селекция на пациенти, които биха имали най-голяма полза от терапия с чекпойнт-инхибитори. Този обзор се фокусира върху идентификация на основни патологични предиктивни биомаркери за имуноterapia, като PD-L1-експресия, MMR и MSI при мускулоинвазивен уротелен карцином (МИУК).

Увод

Карциномът на пикочен мехур (КПМ) е най-честият тумор на отделителната система. Съотношението мъже:жени варира от 6:1 до 2:1. Рискови фактори, предразполагащи към развитие на КПМ, включват: възраст на пациента, пол, раса, професионално обусловена експозиция на токсични вещества като метали, багрила, каучук, пластмаси и ароматни съединения; фак-

тори на околната среда (повишено ниво на арсен във водата, хлорни дезинфектанти и нитрати); начин на живот и диетични фактори (млянопушене, повишена консумация на кафе), уроинфекция с някои патогенни микроорганизми (напр. шистозоми, вкл. *Schistosoma haematobium*), ендемични в Африка и Близкия Изток.¹

Карциномът на пикочен мехур е хетерогенна болест в молекулярно, хистопатологично и клинично отношение.

Съгласно препоръките на Европейската асоциация по урология (EAU) той се разделя на мускуло-неинвазивен (МНИУК) и мускулоинвазивен уротелен карцином (МИУК). Хистологично се различават няколко основни епителни субтипа, но в над 90% от случаите се среща уротелен карцином (УК), последван от плоскоклетъчен и аденокарцином.¹⁻⁴

Един от основните клинични проблеми при този вид неоплазма е определяне на прогноза за развитието и изход от болестта. За оценка на риск от рецидив на мускуло-неинвазивен КПМ (МНИКПМ) и прогресия към мускулоинвазивен КПМ (МИКПМ) Европейската организация за изследване и лечение на рака препоръчва използване на система, основаваща се главно на патологични параметри и клинични данни.^{1, 3} Традиционната класификационна система има относително точна прогностична стойност и се използва широко в клиничната практика при МНИКПМ, но не предсказва отговор към терапия и не позволява прилагане на индивидуализиран клиничен подход. Отчитаните патологични параметри не отразяват „вътрешните характеристики“ на КПМ. Тумори със сходни патологични данни проявяват различно биологично и клинично поведение.¹ При КПМ терапията може да се прилага интравезикално (обикновено при МНИКПМ) или системно (за МИКПМ и метастатичен КПМ). Важен аспект при вземане на решение относно тип и режим на прилагано локално и/или системно лечение е да се прогнозира отговорът към него.¹

Роля на PD-L1-експресия за селекция на пациенти

По отношение на метастатична болест *cisplatin*-базираната химиотерапия остава метод на избор за първа линия на лечение при пациенти в достатъчно добро общо състояние, за да понесат този режим. Резул-

татите от прилагането ѝ обаче са незадоволителни по отношение дългосрочна преживяемост.⁴ При тези, които не са подходящи за инициране на *cisplatin*-базиран режим, подходът на лечение не е толкова дефинитивен и в съображение влизат имунни чекпойнт-инхибиторни медикаменти (ИЧПИ-и).

Основен метод за избягване от антитуморен имунен отговор, вкл. и при други неоплазми, е потискане на Т-клетъчния отговор с участието на инхибиторни чекпойнт-молекули като PD-1 (programmed death-1), неговия лиганд-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) или CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4).⁵⁻¹⁰ Върху резултати от рандомизирани клинични проучвания Агенцията за храна и лекарства (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) са дали одобрение за редица ИЧПИ-и. Употребата на *pembrolizumab* и *atezolizumab* в първа линия на лечение при пациенти, неподходящи за платина-базиран режим, е ограничена до PD-L1-позитивни тумори, които са с имунохистохимично (ИХХ) верифициран PD-L1-статус и установена висока PD-L1-експресия.^{11, 12}

По отношение на втора линия на лечение са прилагани различни химиотерапевтични режими, но резултатите варират в широки граници. За втора линия при локално авансирал или метастатичен УКПМ и на горни пикочни пътища (с прогресия по време или в рамките на 12 месеца от неоаглювантна или аглювантна платина-базирана химиотерапия) намира приложение и имунотерапията. Одобрени са *pembrolizumab* (PD-1-инхибитор), *atezolizumab* (PD-L1-инхибитор) и *nivolumab* (PD-1-инхибитор) (за Европа), а в САЩ са разрешени и *durvalumab* (PD-L1-инхибитор) и *avelumab* (PD-L1-инхибитор). За прилагането им не е задължително имунохистохимичното определяне на PD-L1-експресия.⁵⁻⁷ Единствено *pembrolizumab* демонстрира подобрение в обща преживяемост

(ОП) във фаза II рандомизирано клинично проучване (KEYNOTE-045). Комбинирането на два ИЧПИ-и (*nivolumab* и *ipilimumab*) при локално авансирал или метастатичен УК остава активна сфера на изследвания, където са необходими още много проучвания. В момента липсват данни за оптимална последователност при приложението на имуно- и химиотерпия.

Редица фактори оказват неблагоприятно влияние върху ИХХ-определяне на PD-L1-статуса. Основни биологични проблеми, които трябва да се преодолеят, са интра tumorна хетерогенност и промени в молекулната експресия, индуцирани от предшестваща терапия.¹³ Основните технически пречки се крият в различни системи за анализ на PD-L1-статус, одобрени от FDA/EMA, като съпътстваща или допълваща диагностика, използваща различни клонове на първични антители и платформи за ИХХ-изследване. Освен това, съществуват и специфични алгоритми за оценка на резултати с приложението им за конкретен медикамент [PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (*nivolumab*), PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (*pembrolizumab*), Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA; Ventana SP142 (*atezolizumab*) и Ventana PD-L1 SP263 (*durvalumab*), Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, Arizona, USA].⁵⁻⁷

Заявка за PD-L1-изследване при уротелен карцином

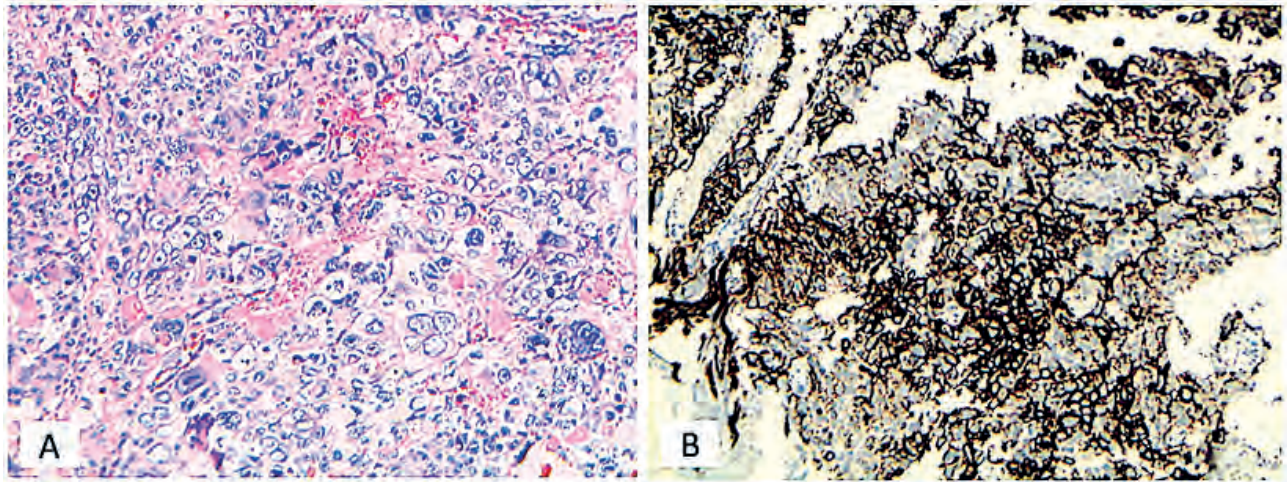
Съгласно настоящите препоръки и изисквания на FDA и EMA всеки от одобрените за първа линия ИЧПИ-и се прилага след провеждане на конкретен PD-L1-анализ (т.нар. съпътстваща диагностика), при който се използва конкретно анти тяло (за *atezolizumab* – Ventana SP142 и за *pembrolizumab* – ДАКО 22C3), платформа (Ventana/Dako) и специфичен алгоритъм за оценка.⁵⁻⁷

Има два основни варианта, по които клиничният лекар изпраща заявка в пато-

логичната лаборатория за ИХХ-изследване на PD-L1 при КПМ: формуляр за тестване, без уточняване на предвидения за терапия ИЧПИ или специфичен формуляр за PD-L1-тестване за конкретно лекарство. За предпочитане е вторият вариант, тъй като дава възможност да се осигурят оптимални условия за изследване. Освен това, при използване на единичен PD-L1-анализ се запазва по-голяма част от туморната проба, необходима за евентуални последващи други тъканни изследвания.^{5, 7} Ако клиницистът не посочи спецификация, се препоръчва патологът да даде резултат, съобразен с диагностичния алгоритъм при двата биомаркера, чийто PD-L1-статус е определящ за одобрените за първа линия имунотерапевтични медикаменти.⁵

Тип на проби за оценка на PD-L1-статус

По правило КПМ е рецидивираща и постепенно прогресираща болест, поради което патолозите може да имат налични множество тъканни проби на един и същ пациент, получени от трансуретрална резекция (Transurethral resection of bladder tumour – TURBT), цистектомия и/или метастатични тъкани, но за PD-L1 ИХХ-анализ трябва да се избере една проба. Има противоречиви критерии за подбор на проби от КПМ при използване на одобрени PD-L1-клонове антителя. Цитологични материали и проби от костни метастази, преминали процес на декалцинация, не трябва да се използват поради липса на валидиране за използваните аналитични системи. Тъй като анти-PD-L1 терапията се прилага при пациенти с локално авансирал или метастатичен КПМ, следва да се избере тъканна проба с инвазивна компонента (Фиг. 1А). Ако няма такава, патологът трябва да препоръча повторно биопсично изследване от инвазивния тумор или от метастатично огнище.



Фигура 1. А. Инвазивен, високостепенен (ниско диференциран) уротелен карцином (рутинно оцветяване с H&E, увел. x100). В. Инвазивен уротелен карцином – имунохистохимично оцветяване с първично PD-L1-антитяло, мембранна експресия предимно при туморни клетки (DAKO – клон 22C3; Ventana OptiView Amplification kit + OptiView DAB detection; увел. x200)

Когато са налични множество тъканни проби, препоръчително е да се избере последната, с достатъчно количество инвазивна компонента (най-малко 100 туморни клетки, като изискване за определяне на PD-L1-статус), с най-малко артефакти, вкл. от термични промени и/или некрози. В някои случаи се допуска изследване на няколко тъканни проби от първичния тумор с цел преодоляване на туморната хетерогенност, макар че по литературни данни е налице висока степен на съгласуваност между по-малки биопсични проби (напр. от TURBT) и тези от последваща цистектомия. За предпочитане е изследване на метастатични огнища, ако има такива, тъй като е установено несъответствие в PD-L1-статуса между първичен КПМ и метастази. При пациенти, получили неоадювантна химио- или имунотерапия, приложеното лечение може да промени PD-L1-експресията, поради което не се препоръчва да се изследват проби, получени в кратък срок след проведена терапия (например, получена от цистектомия на пациент, преминал курс на лечение с неоадювантна химиотерапия).^{5, 13-17}

Преданалитични фактори при оценка на PD-L1-статус

За получаване на надеждни резултати от PD-L1-изследвания от значение е преданалитичната обработка на пробата, вкл. адекватна и навременна фиксация. Препоръчва се при PD-L1-тестване да се използват: (1) отрицателна контрола за всяка изследвана тъканна проба, за да се предотврати неправилно анализиране поради неспецифични оцветяващи артефакти; (2) положителна контрола (обикновено тъкан от тонзила), монтирана на стъклото за ИХХ-изследване с цел преценка на качество и интензитет на ИХХ-реакцията в различните структури на тъканта.^{5, 17, 18}

Аналитична част при оценка на PD-L1-статус

Повечето лаборатории по патология заместват одобрените от FDA и EMA аналитични ИХХ системи с лабораторно разработен тест (laboratory developed test-LDT). Този вид анализ носи потенциален риск от погрешно определяне на резултатите по-

ради междулабораторни и междуанализни променливи и следва да бъде внимателно валидиран с вътрешни и външни контроли, в съответствие с одобренията от FDA и ЕМА PD-L1-протоколи за съпътстваща/допълваща *in-vitro* диагностика (complementary/companion *in-vitro* diagnostics, CVIDs).

Препоръчва се и периодично участие на лабораториите в междулабораторни изпитвания за сравнение на собствените показатели с тези на други референтни институции.⁵ Установено е високо ниво на аналитично съгласуване между антителита на Dako 22C3, Dako 28-8, Ventana SP263, предполагайки, че те могат да бъдат взаимнозаменяеми за определяне нивата на PD-L1-експресия при КПМ. Изключение прави местът на Ventana SP142, за който е доказано, че открива значително по-малко позитивни туморни клетки от останалите аналитични системи, като не се препоръчва използването му при алгоритми за оценка с определяне статуса на туморни клетки, напр. комбиниран положителен резултат (Combined positive score, CPS).

Одобренията PD-L1 аналитични системи се различават и по ИХХ-реакцията. Докато и двата анализа на Ventana (SP263, SP142) показват много силна интензивност на оцветяване, Dako 22C3 често проявява по-слаба, а SP142 показва типичен модел на зърнисто оцветяване. Системата за анализ с първично антитяло SP142 идентифицира по-малко, но силно позитивни за PD-L1 тумори, с потенциално повишен отговор към терапия с ИЧ-ПИ-и.^{5, 7, 15, 19-25} Хетерогенността на тумора може да бъде допълнително предизвикателство, което трябва да се вземе в предвид, особено при малки биопсии (TURB проби).⁵

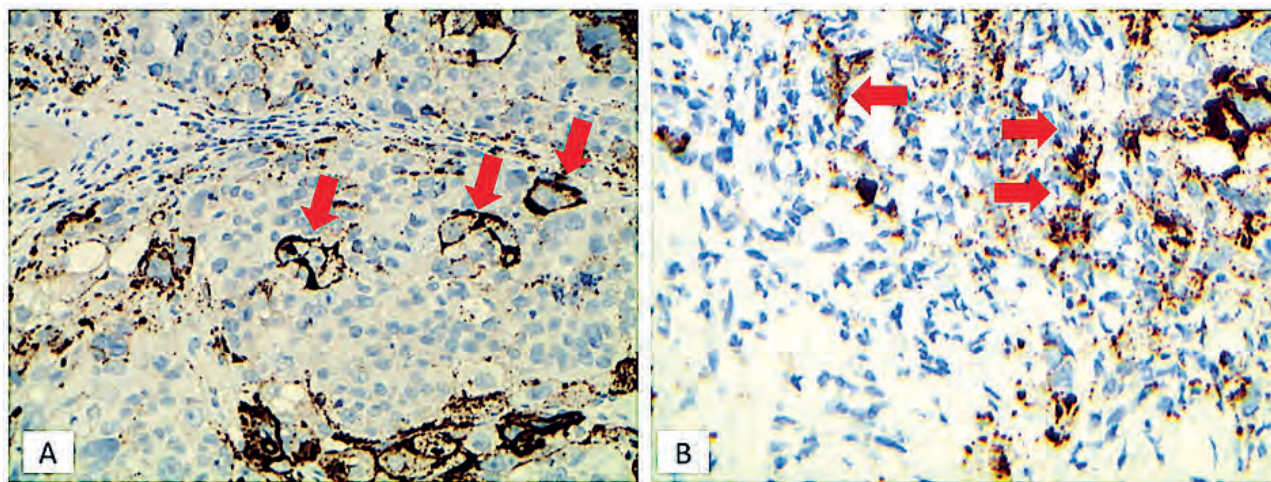
Алгоритми за оценка на PD-L1-статус

Основната разлика между PD-L1 аналитичните ИХХ системи се състои главно в различните алгоритми за отчитане на ре-

зултата от ИХХ-изследване.

За *atezolizumab* (Ventana, с отчитане на резултат за възпалителни клетки-inflammatory cell/IC-Score, разработен с SP142) се определя каква част (площ/процент) от цялата туморна област е заета с положителни имунни клетки, вкл. в дезмопластичната туморна строма и зоната с туморни клетки (Фиг. 2.). За *pembrolizumab* (ДАКО, комбиниран резултат за позитивност – Combined Positive Score-CPS, разработен с 22C3) се отчита общото количество PD-L1-положителни имунни (ИК-и) и туморни клетки (ТК-и) (Фиг. 1В), разделени на общия брой витални ТК-и.⁵ За *durvalumab* се отчитат отделно TC-Score (Ventana, Tumour Cells score, разработен с антитяло SP263), при който се определя каква част от туморната клетъчна област е представена от позитивни витални туморни клетки, и IC-Area-Score, при който се отчита каква част от тумор-асоциираната имунна клетъчна област е заета с позитивни имунни клетки. Алгоритъмът „*durvalumab*“ не е комбиниран положителен резултат като CPS и туморните проби се отчитат като положителни, ако е превишена една от двете или двете гранични стойности – за ИК-и (IC) и за ТК-и (TC-score). За *nivolumab* се определя само TC-Score, разработен с 28-8, ДАКО.⁵ Различните анализи имат различни гранични стойности за класифициране на тумори като PD-L1-позитивни: 22C3 pharmDx (CPS ≥ 10), VENTANA SP142 (IC $\geq 5\%$), 28-8 pharmDx (TC $\geq 1\%$) и VENTANA SP263 (TC / IC $\geq 25\%$), което води до разлика в популациите от пациенти в съответните категории от резултати.^{5, 7}

Като последицие от хетерогенността в PD-L1-анализите, един и същ пациент може да е подходящ за терапия само с някои ИЧПИ-и, т.е. би могъл да получи лечение от първа линия, ако е тестван с анализ А, но няма да бъде селектиран, ако е тестван с



Фигура 2. А. Имунохистохимична експресия предимно в туморни клетки (стрелка) (оцветяване с PD-L1-антитяло, Ventana – клон SP142; Ventana OptiView Amplification kit+ OptiView DAB detection; увела. x400). В. Имунохистохимична експресия предимно в имунни клетки (стрелка) (оцветяване с PD-L1-антитяло, Ventana – клон SP142; Ventana, OptiView Amplification kit+ OptiView DAB detection; увела. x400)

алтернативен анализ В. Така например, пациент може да получи *atezolizumab* за първа линия на лечение поради резултат, превишаващ необходимата гранична стойност от IC 5%, но може да не е подходящ за терапия с *pembrolizumab* поради недостатъчно количество позитивни ТК-и и/или ИК-и за преминаване на граничната стойност CPS = 10. Ето защо се препоръчва изследване на пробата с всички одобрени анализи или отчитането на PD-L1 при КПМ да е според всички одобрени алгоритми за оценка (IC-Score и CPS), включени в съпътстващата диагностика на пациенти за прилагане на първа линия имунотерапия.^{5, 6, 19} В случай на противоречиви резултати, отчетени с различните алгоритми, за да се потвърди положителният, се препоръчва последващо тестване със съответен стандартизиран придружаващ (CVIVD) за даден медикамент анализ. При необходимост в коментар на резултата трябва да се посочи възможността за прилагане на алтернативен медикамент, ако не е предвиден първоначално (например, *pembrolizumab*, вместо *atezolizumab* или обротно).⁵

Докладване на резултати от оценка на PD-L1-статус

За предпочитане е PD-L1 ИХХ-результатите да са част от интегриран патологичен отговор, включващ хистопатологична диагноза, ИХХ-изследвания, направени за определяне на хистологичния тип, и молекулярни данни за тумора (ако има такива). Основните параметри на PD-L1 ИХХ-резултат включват: използван клон на PD-L1-антитяло, тип на ИХХ-платформа, алгоритъм за отчитане и краен PD-L1-резултат, а при използване на лабораторно развит тест (LDT) се отбелязва в биопсияния отговор.⁵ Докладването на PD-L1-резултати трябва да е в съответствие със заявката на изпращащия лекар, като се спазват необходимите алгоритми за отчитане. Препоръчително е да се отбелязват абсолютните стойности на резултата от всеки проведен анализ, тъй като докладването на положителен/отрицателен PD-L1-статус не отразява бързите промени в имунната онкология, вкл. алгоритмите за отчитане и граничните стойности за прилагане на дадена терапия

по данни на клинични проучвания. В края на биопсичния отговор е допустимо патологът да посочи дали пациентът е подходящ за първа линия на терапия с одобрените към момента от FDA и ЕМА ИЧПИ-и.⁵

Бъдещи направления при PD-L1-изследване

Много аспекти на ИХХ-тестването за PD-L1 при КПМ остават неясни и трябва да бъдат прецизирани. Данни за съответствие между одобрените PD-L1-анализи предполагат, че е възможно единичен тест да се използва за различни терапии с ИЧПИ-и, като се прилагат подходящи клинично валидирани алгоритми за оценка, при запазване връзката между гранична стойност и конкретна терапия. За да се постигнат оптимални резултати при този тип PD-L1 ИХХ-изследване, са необходими допълнителни проучвания на туморната хетерогенност, туморната и имунна експресия и граничните стойности за определяне на позитивност, необходима за последваща терапия.⁵ Въпреки въвеждането на ИЧПИ-и, само при 15-25% от случаите се постига траен отговор, а имуноterapiaта при останалите пациенти води до неблагоприятни странични ефекти и значителна финансова тежест за здравната система. Допуска се, че самостоятелната предиктивна стойност на PD-L1 е недостатъчна за лечение с ИЧПИ-и. Необходимо е идентифициране на други надеждни предиктивни биомаркери за по-точно установяване на пациенти, които биха имали полза от тях.^{5, 4, 26}

Нови потенциални предиктивни биомаркери за имуноterapiaта при уротелен карцином

Определянето на молекулярни субтипове при КПМ и на прогностичното и предиктивното им значение дава нови насоки за клиничен

и терапевтичен подход не само при пациенти с МНИКПМ, но и при МИКПМ.^{1, 27-33} Ранните молекулярни класификационни системи се фокусират върху изследване характеристиките на туморните клетки. Понастоящем усилията са насочени към проучване на туморната хетерогенност и особеностите на туморната микросреда (ТМС), вкл. извънклетъчния матрикс (ИКМ), имунната клетъчна инфилтрация и промените в хомеостатичните пътища, насърчавайки усъвършенстване на молекулярното типизиране при КПМ. Това дава възможност за разработване на нови таргетни терапии и откриване на нови предиктивни маркери за отговор от приложеното лечение, вкл. имуноterapiaта.¹

Проучва се ролята на transforming growth factor- β (TGF β) като стромален фактор, определящ резистентност към имуноterapiaта при тумори с потиснат имуноен отговор. Комбинацията от PD-L1 и TGF β инхибитори може да подобри отговора от лечението.³⁴

Съществуват литературни данни за значението и на туморния мутационен товар (ТМТ) като биомаркер, предсказващ отговор към имуноterapiaта.^{2, 34, 35} Установени са РНК-сигнатури, базирани на експресията на иРНК (информационна РНК) и имунни сигнатури, определени с експресионни анализи на гени, свързани с процеса на възпаление и тумор – инфилтриращи имунни клетки, корелиращи със спецификата на имунната система на пациента, PD-L1 експресията, биологията и имуногенността на основния тумор. Всички тези потенциални биомаркери за предсказване на полза от имуноterapiaта при инвазивен или метастатичен УК имат нужда от валидиране.⁴

MMR/MSI при уротелен карцином

Системата за възстановяване на несъответствия/поправка на неправилно сдвоени бази на ДНК (DNA mismatch repair, MMR) е механизъм за възстановяване на ДНК-по-

следователността след настъпване на грешки при ДНК-репликация, рекомбинация или при ятрогенни увреди.^{36,37} Дефицитът в системата на MMR (dMMR) рефлектира в увеличаване на мутационната честота (мутантен фенотип) и участва в патогенезата на наследствен и спорадичен карцином с различни локализации, между които е и УК. Възможно е да възникнат грешки и в т.нар. микросателитни повтори, които се приемат като мутации.^{7,8} Промените в дължината на микросателитите се използват като биомаркери за генетична нестабилност (Microsatellite instability, MSI), която може да се дължи на герминативна или соматична инактивация на MMR-гените. Тумори с MSI в следствие на dMMR могат да се проявят с високо нестабилен MSI-H (high) фенотип, който се характеризира с множество мутации, стимулиращи имунната система.³⁸ Морфологично MSI-H-туморите съдържат изразено количество на лимфоцитни инфилтрати и показват висока експресия на имунни чекпойнт-протеини (PD-1 и PD-L1). При УК dMMR се свързва с по-агресивно протичане и по-високи стойности на герминативни мутации, асоциирани с предиспозиция към генетични състояния, като синдром на Lynch (LS).⁴⁰ Следователно тези пациенти подлежат на генетична консултация и тестване за определяне на MMR-статус. Установено е, че dMMR/MSI-H, заедно с мутационния индекс, могат да служат като потенциални биомаркери за имунотерапия. Според първоначални данни от проучвания dMMR и MSI-H при пациенти с УК се асоциират с по-продължителен отговор към ИЧПИ-и.^{38,41} Освен това се намира и корелация на d-MMR-, PD-L1- и CD8-експресията при високостепенен МИКПМ.⁴²

Заклучение

По правило КПМ е хетерогенна болест и е малко вероятно да съществува един единствен маркер, който да отразява

биологичните му характеристики и клинично поведение. Проучването на генетични алтерации и определянето на експресионни модели при отделните молекулярни подтипове КПМ обещава нови възможности за по-добро разбиране биологията на карцинома, на неговата микро- и макросреда. Разширеният анализ на генома, транскриптома, епигенома, протеома и груги „оми“ осигурява по-изчерпателна информация за тумора, като това може да помогне за ранна диагностика на болестта, стратифициране на пациентите по риск от прогресия, подобряване на прогнозата, създаване на таргетна терапия с предсказване на отговора от приложено лечение, вкл. и от имунотерапия. Комбинацията на PD-L1 с нови биомаркери значително подобрява възможността за прогнозиране и подпомага избора на схеми за клинично наблюдение и лечение, позволявайки прецизиран и персонализиран подход за клиничното и терапевтично поведение при пациенти с КПМ. Необходимо е провеждане на повече проучвания върху клиничната полза на нови предиктивни биомаркери при МИКПМ за отговор към имунотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu S, Yu W, Yang X, et al. Traditional Classification and Novel Subtyping Systems for Bladder Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:102. Published 2020 Feb 7. doi: 10.3389/fonc.2020.00102
2. Soria F, Krabbe L, Todenhöfer T, et al. Molecular markers in bladder cancer. *World J Urol* 2019; 37: 31-40
3. F. Sanguedolce, A. Cormio, B. Calò, et al. Molecular markers predicting disease outcome in bladder cancer. Should we shift from the classical cell-cycle regulators to HER2 oncogene? *JGG* 2018; 66: 239-244
4. Lavoie JM, Black PC, Eigel BJ. Predictive Biomarkers for Checkpoint Blockade in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *J Urol* 2019; 202 (1): 49-56
5. Eckstein M, Cimadamore A, Hartmann A, et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. *Ann Transl Med* 2019; 7 (22): 690

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ПАТОЛОГИЧНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ИМУНОТЕРАПИЯ...

6. Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, et al. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. *Eur J Cancer* 2019; 106: 234-243
7. Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma. *Diagn Pathol* 2019; 14: 99
8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4): 252-264
9. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (17): 1974-1982
10. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2015; 26 (4): 812-817
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA, Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab): FDA alerts health care professionals and oncology Clinical investigators about an efficacy issue identified in clinical trials for some patients taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as monotherapy to treat urothelial cancer with low expression of PD-L1. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue>.
12. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1. 2018. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>
13. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): An open-label, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (34): 3353-3360
14. de Jong JJ, Stoop H, Nieboer D, et al. Concordance of PD-L1 expression in matched urothelial bladder cancer specimens. *Histopathology* 2018; 73 (6): 983-989
15. Wang C, Hahn E, Slodkowska E, et al. Reproducibility of PD-L1 immunohistochemistry interpretation across various types of genitourinary and head/neck carcinomas, antibody clones, and tissue types. *Hum Pathol* 2018; 82: 131-139
16. Eckstein M, Sikic D, Strissel PL, et al. Evolution of PD-1 and PD-L1 gene and protein expression in primary tumors and corresponding liver metastases of metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2018; 74 (4): 527-529
17. Cree IA, Booton R, Cane P, et al. PD-L1 testing for lung cancer in the UK: recognizing the challenges for implementation [published correction appears in *Histopathology*. 2017 Jan;70(2):318]. *Histopathology* 2016; 69 (2): 177-186
18. Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, et al. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol* 2014; 67 (11): 923-931
19. Teo MY, Rosenberg JE. EMA and FDA prune the checkpoint inhibitor treatment landscape. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (10): 596-597
20. Rijnders M, van der Veldt AAM, Zuiverloon TCM, et al. PD-L1 Antibody comparison in urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75 (3): 538-540
21. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry assays for lung cancer: Results from phase I of the Blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (2): 208-222
22. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2016; 29 (10): 1165-1172
23. Tretiakova M, Fulton R, Kocherginsky M, et al. Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression. *Mod Pathol* 2018; 31 (4): 623-632
24. Reis H, Serrette R, Posada J, et al. PD-L1 expression in urothelial carcinoma with predominant or pure variant histology: Concordance among 3 commonly used and commercially available antibodies. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (7): 920-927
25. Hodgson A, Slodkowska E, Jungbluth A, et al. PD-L1 Immunohistochemistry assay concordance in urothelial carcinoma of the bladder and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (8): 1059-1066
26. Gevaert T, Cimadamore A, Eckstein M, et al. Predictive biomarkers for immunotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma: Where we stand and where we go. *Future Oncol* 2019; 15 (19): 2199-2202

27. Boormans JL, Zwarthoff EC, Black PC, et al. New horizons in bladder cancer research. *Urol Oncol* 2019; pii: S1078-1439(18)30508-8
28. Kim S, Kim Y, Kong J, et al. Epigenetic regulation of mammalian Hedgehog signaling to the stroma determines the molecular subtype of bladder cancer. *Elife* 2019; 8: e43024
29. Stroggilos R, Mokou M, Latosinska A, et al. Proteome-based classification of nonmuscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2020; 146 (1): 281-294
30. Witzke KE, Großerueschkamp F, Jütte H, et al. Integrated fourier transform infrared imaging and proteomics for identification of a candidate histochemical biomarker in bladder cancer. *Am J Pathol* 2019; 189 (3): 619-631
31. Grossman HB, Bellmunt J, Black PC. Can biomarkers guide the use of neoadjuvant chemotherapy in T2 bladder cancer? *Eur Urol Oncol* 2019; 2 (5): 597-602
32. Loras A, Suárez-Cabrera C, Martínez-Bisbal MC, et al. Integrative metabolomic and transcriptomic analysis for the study of bladder cancer. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (5): 686
33. McConkey DJ, Choi W, Ochoa A, et al. Therapeutic opportunities in the intrinsic subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (2): 377-394
34. Powles T, Morrison L. Biomarker challenges for immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (10): 585-587
35. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387 (10031): 1909-1920
36. Sinicrope FA, Rego RL, Foster N, et al. Microsatellite instability accounts for tumor site-related differences in clinicopathologic variables and prognosis in human colon cancers. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2818-2825
37. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50 (1): 113-130
38. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2509-2520
39. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (4): 813-820
40. Ito T, Kono K, Eguchi H, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50 (1): 80-88
41. Iyer G, Audenet F, Middha S, et al. Mismatch repair (MMR) detection in urothelial carcinoma (UC) and correlation with immune checkpoint blockade (ICB) response. *J Clin Oncol* 2017; 35: 451110.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4511
42. Hodgson A, Vesprini D, Liu SK, et al. Correlation of mismatch repair protein deficiency, PD-L1 and CD8 expression in high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2020; doi: 10.1136/jclinpath-2019-206256

ИНТРАВЕЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВ МУСКУЛО-НЕИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР – ДОЗОВИ ВАРИАЦИИ И ИЗБОРИ ПРИ BCG-РЕФРАКТЕРНА БОЛЕСТ

г-р Ася Консулова, дм^{1,2}
г-р Ярослава Маринчева^{1,2}
г-р Орлин Савов³

¹Комплексен онкологичен център, Бургас

²Жените в онкологията – България

³Болница *Св. Тереза*, Нюрнберг; Университет *Фридрих-Александер*, Ерланген, Германия

ОБЗОР

Високорисковият уротелен карцином (УК) е агресивна болест, дори и в ранен стадий I. След ендоскопска резекция и при липса на инвазия в мускулния слой УК се дефинира като патологичен стадий Ta, T1 и карцином *in situ* (CIS). При доказан хистологично ранен стадий за повечето пациенти се обсъжда интравезикална имунотерапия с *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). При неуспех от това лечение, обаче, при 1 от всеки 4 пациенти се развива инвазивна болест с по-висок стадий, което изисква цистектомия. Това скъсява значително преживяемостта на пациентите, като над 50% от тях умират в резултат на онкологичната си болест или нейни тежки усложнения. Еволюцията на този карцином с чести рецидиви, локална и системна прогресия след начално интравезикално лечение с BCG подчертават необходимостта от разбиране на биологията му и необходимостта от нови възможности за лечение.

Този обзор обсъжда варианти на терапевтично интравезикално лечение при високорисков мускуло-неинвазивен УК, рефрактен към интравезикално лечение с BCG.

Увод

Карциномът на пикочния мехур (КПМ) е онкологичната болест с най-значителен финансов товар, произлизащ от неговото

лечение. Основна част от тези разходи (> 60%) са свързани с диагноза, проследяване и лечение на мускуло-неинвазивен КПМ (МНИКПМ).¹ Допълнително значение има и провеждането на чести ендоскопски гу-

агностични и лечебни процедури, водещи до морбилитет или усложнения, индиректно свързани с пропуснати финансови и социални ползи.

Епидемиология и обосновка на проблема

Според данни от Българския раков регистър за 2014 г. в България КПМ е пети по честота карцином и при двата пола, с нива на заболяемост 5.6% от всички онкологични болести.² По данни от EUROCARE-5 през 2018 г. в България има приблизително 1890 новодиагностицирани случаи общо при двата пола, като е налице значима разлика в заболяемостта: при мъже е четвърти по честота карцином с 44.5 на 100000, а при жени е девети по честота с 10.3 на 100000. И при двата пола пикът на заболяемост е около 80-годишна възраст. У нас тази онкологична нозология е пета по честота причина за карцином-свързана смъртност (3.8%) с ниво 9.8/100000. Заболяемостта в България от КПМ е с 19.35% под средната за Европа, която е 31.0 на 100000, а 5-годишната обща преживяемост е с 5-9% по-ниска в България спрямо съответната за възрастта в Европа.³

Данни от световни публикации определят КПМ като най-скъпа за лечение малигнена болест с разходи на пациент около 200000 USD, но тези данни са за 2001 г., преди ерата на лечение с имунотерапия.⁴ Около 40% от разходите годишно са за МНИКПМ, като за двегодишен период на лечение те могат да варират между 9116 до 11346 USD.¹ Тези цифри, естествено, са многократно по-високи от данните за България – опростеното сравнение на разходи, които се реимбурсират за цистоскопия, показват вариации между 12 и 14 USD за България и съответно 55-670 USD на процедура по света.^{1,5}

Високостепенен и високорисков мускуло-неинвазивен карцином на пикочен мехур

Около 70% от всички новодиагностицирани КПМ са без инвазия на мускулния слой, което включва стadiите T_a (неинвазивен папиларен карцином), T₁ (карцином с инфилтрация в субепителна съединителна тъкан и без инфилтрация в мускулния слой) и карцином *in situ* (CIS).⁶ Агресивността и биологичното поведение зависят от степента на диференциация на карцинома, като високостепенните (G3) КПМ са с най-агресивно поведение. Всички G3 МНИКПМ са високорискови като към тази група са включват и CIS, рецидивирани, множествени и големи (>3 см) T₁G₁/G₂; много висок риск имат и УК с лимфоваскуларна инвазия (LVI+).¹⁸ Случаи с G3 pT_a-1 или CIS са около 15%, като при провеждане само на трансуретрална резекция (ТУ-ТУР) рецидиви се развиват при 69-87.5%, а в 33-48% болестта прогресира към МИКПМ.⁷⁻¹¹ В различни проучвания резултатите при лечение на CIS, pT_a и pT₁ са еднопосочни, но най-често прогресивно намаляват с нарастване на степента на инвазия в стената на пикочния мехур. За целите на този обзор са представени обобщени резултати средно за трите групи.

Стандартно клинично поведение.

Провеждане на ТУТУР и диагноза на G3 pT₁ МНИКПМ изисква последваща (след 4 седмици) резекция на туморното ложе, често определяна като рестагираща ТУТУР, тъй като води до удължаване на преживяемостта без рецидив (ПББ).¹² Причина за това е, че в тази подгрупа има често субдиагностициране и в 29-49% се касае за налична мускулна инвазия, изискваща непосредствена цистектомия.¹³ По тази причина за доказване на хистологичен стадий pT₁ е необходимо хистологично описание на мускулна тъкан, но дори

и тогава повторната ТУ-ТУР установява мускулна инвазия в 14%.¹¹ Непосредствено приложение на интравезикална химиотерапия с *mitomycin C* (ММС) намалява честотата на рецидиви при всички рискови групи, като няколко метаанализа съобщават данни за полза и при G3 pT1.^{14, 15} Освен възможност за повторна туморна резекция и орган-съхраняваща хирургия, докато болестта е в начален стадий, повторната или рестадиращата ТуТУР предоставя и прогностична информация: наличие на резидуална болест се свързва с прогресия до 87.5% от случаите, докато при R0-резекция рецидивите са под 30%.¹¹ Невъзможността за повторна резекция чрез рестадираща ТуТУР покачва риска от рецидив четирикратно, значимо скъсява времето до рецидив с > 50% и е единствен прогностично значим фактор за рецидив при 5-годишно проследяване.¹² Рестадиращата ТуТУР и повторната резекция подобряват и отговора към интравезикално лечение с *BCG* или ММС.^{16, 17}

След радикална резекция при CIS и pTa-1 се прилага интравезикално лечение. Единствен контингент с дефинитивна препоръка за лечение с *BCG*, а не с цитостатици, е подгрупата с G3.¹⁸ Тази препоръка се базира на необходимост за приоритизиране на пациентите, при които постигнатият ефект би бил най-голям и липсват други значими терапевтични алтернативи. Интравезикално лечение с *BCG*, приложено като начално натоварващо лечение за 6 седмици, последвано от поддържащо лечение до 3 години, е стандарт при високорискови пациенти. Приложение на цялата доза (81 mg) се счита за препоръчително, особено при мултифокални тумори, тъй като има по-голяма ефективност.^{19, 20} Има данни, че редукция на дозата до една трета (27 mg) е със сходна ефективност, но не се препоръчва при G3 pTa-1 или CIS.¹⁸ Към момента е доказано, че допълнително снижение на дозата

до една шеста от стандартната (13.5 mg) води до намалена ефективност, без промяна в токсичността и поносимостта, и не се препоръчва.²¹ Еднократно интравезикално лечение с *BCG* индуцира преходна имунна активация, обикновено за под 6 месеца. Реактивиране на имунната система срещу *BCG* се наблюдава и след последващи цикли на приложение на *BCG*. Липсата на продължителна имунна активация налага провеждане на поддържащо лечение (1-3 години) след начална натоварваща схема за 6 седмици.²²⁻²⁴ За съжаление, локални или системни реакции се развиват при около 70% от пациентите, като 9% не завършат планираното лечение поради странични реакции, а около 39% не могат да проведат адекватно дори едногодишно поддържащо лечение.^{25, 26}

***BCG*-рефрактерна болест – коя, кога?**

След начално лечение с *BCG* при пациенти с G3 CIS или pTa-1 рецидиви се развиват при около 30-50% в първите 5 години и в 90% в рамките на 15 години след диагноза.^{27, 28} За разлика от нискостепенни G1-2 карциноми, повторно лечение с *BCG* рядко постига успех и затова при рецидив в рамките на една година препоръчително поведение е цистектомия.^{18, 29, 30} Причините за рефрактерност към интравезикално лечение с *BCG* може да се дължат на имунната система. Има данни за развитие на TH-2, вместо TH-1 имунен отговор в периферната циркулация³¹, както и за носителство на различни генетични полиморфизми в гени като *NRAMP1*³². По-вероятни причини за резистентност към това лечение се считат биологичните характеристики на тумора, свързани с неговата имуногенност, а не с туморна агресивност.³³

Въвеждане на термин *BCG-рефрактерен високорисков КПМ* цели идентифициране на група пациенти, които не биха имали

полза от повторно лечение с *BCG*, а трябва лечението да се промени с нов подход – алтернативно интравезикално лечение или радикална цистектомия. Липсва съгласие за точно дефиниране на *BCG*-рефрактерен високорисков КПМ. Броят на предходните лечения с *BCG*, както и скъсяването на интервалите между лечения, са двете променливи, които влияят на преживяемостта. Отговорът към *BCG* при два или повече рецидива, лекувани с *BCG*, е по-лош в сравнение с лечение след един рецидив.³⁴ По отношение на продължителността след предходно *BCG*-лечение рецидив след 3-6 месеца след приключване на интравезикално лечение е най-често използвано определение, въпреки че неговото клинично значение е свързано с промяна в терапевтичното поведение и алтернативни методи на лечение, а интервалът от 3-6 месеца се счита за малък период, в който могат да останат неотчетени късните терапевтични ефекти на имуно-терапията.³⁵ Поради лошите биологични характеристики на G3 pTa-1 или CIS след приключване на последната доза *BCG* най-общо като рефрактерна болест се счита рецидив до 12 месеца при CIS и 6 месеца при pTa и pT1.³⁶ По-описателна дефиниция на *BCG*-рефрактерна болест включва и следните възможности^{34, 37}: (1) невъзможност за постигане на преживяемост без болест поне 6 месеца след приключване на първо адекватно интравезикално лечение с *BCG*; (2) прогресия или персистенция до 3 месеца след започване на индукционно лечение с *BCG*.

За целите на тази дефиниция е необходимо и определяне на термина *адекватно интравезикално лечение с BCG*: проведени поне пет от индукционните шест дози и поне две от трите поддържащи дози при първо лечение с *BCG* или шестте от второ лечение за рецидив.

Известен факт е, че механизмът на действие на интравезикално приложен *BCG*

се осъществява чрез *interferon alfa* (IFN). Логично е използвана и комбинация на *BCG* и *IFN-alfa*. При рецидив след интравезикален *BCG* и преживяемост без болест над една година възможност за лечение е повторно интравезикално приложение на *BCG* в комбинация със системен *IFN-alfa* чрез стандартната схема на приложение: 6-седмична индукционна фаза с *BCG* (редукция на дозата от 1/3 до 1/10 от стандартната) в комбинация с 50 до 100 MU *IFN-alfa*. Данните за G3 pT1 са най-оскъдни и с най-ниска преживяемост, а резултатите за карцином-свързана преживяемост са по-добри при радикална цистектомия.^{18, 35, 38} Отговор от лечение с *BCG* и *IFN-alfa* се постига при до 50% от пациентите като 2-годишната преживяемост без болест е 45%, което е по-добра алтернатива пред повторно лечение само с *BCG*.³⁸

Неимунотерапевтични подходи при *BCG*-рефрактерен G3 мускуло-неинвазивен карцином на пикочен мехур

Метаанализи потвърждават намаляване на честотата на рецидиви и удължаване на времето до рецидив от добавяне на *BCG* след ТуТУР при сравнение с *epirubicin*³⁹, *epirubicin + IFN-alfa*⁴⁰ и *MMC*⁴¹. Има данни за ефект от интравезикално приложение на различни цитостатици като антрациклини, таксани и *gemcitabine*. Резултатите са скромни, като приложението на антрациклин (*valrubicin*) е одобрено от FDA, тъй като индуцира 18% пълнен отговор при G3 CIS или pTa-1 и само 4% преживяемост без G3 УК на втора година.⁴² Интравезикален *docetaxel* – 75 mg (*Doce*) постига 25% преживяемост без G3 КПМ на трета година.⁴³ При същата популация интравезикален *gemcitabine* – 2000 mg (*GEM*) постига 19% двегодишна преживяемост без рецидив.⁴⁵

ИНТРАВЕЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВ МУСКУЛО-НЕИНВАЗИВЕН...

При сравнение на интравезикален ММС – 20 и 40 mg по-високата доза води до повече от три пъти удължаване на времето до рецидив при G3 CIS или рТа-1, поради което към момента 40 mg е стандартна доза.⁴⁶ Друг метод за покачване на ефективността от интравезикално лечение с ММС – 20 mg е прилагане в комбинация с хипертермия. При интравезикално приложение на ММС с температура $42 \pm 2^{\circ}\text{C}$ по същата схема (с ин-

дукционна и поддържаща фаза на лечение) се постига 1- и 2-годишна преживяемост без рецидив съотв. 85 и 56%.⁴⁷ Провеждано е и директно сравнение между ММС и GEM, като при популация G3 CIS или рТа-1 GEM е с по-добър профил на токсичност и ефективност спрямо ММС.⁴⁸ Опростено сравнение между различни цитостатици, приложени като интравезикална монотерапия, е представено на Табл. 1.

Таблица 1. Една- и двегодишна преживяемост без рецидив (ПБР) при BCG-рефрактерен G3 CIS или Та-1 след интравезикално приложение на неимунотерапевтични медикаменти

	Антрациклини	Доце	GEM	ММС 40	ММС 20 + хипертермия
Едногодишна ПБР	10-50%	45%	27-50%	≈ 65%	85%
Двугодишна ПБР	4-30%	≈ 32%	19-21%	≈ 50%	56%

Различни цитостатици са експлоатирани и като комбинирани режими, прилагани интравезикално последователно в редуцирани наполовина дози. GEM – 1000 mg, последван веднага от Доце – 37.5 mg постига след 3 месеца преживяемост без болест в 66% и съотв. 65% и 52% преживяемост без рецидив след 1- и 2-годишно проследяване.⁵⁰ В комбинация с ММС – 40 mg GEM – 1000 mg постига сходни резултати.^{51,52} Опростено сравнение между различни комбинирани цитостатични режими, приложени като секвенциална интравезикална монотерапия, е представено на Табл. 2.

Таблица 2. Една- и двегодишна преживяемост без рецидив (ПБР) при BCG-рефрактерен G3 CIS или рТis, Та-1 при интравезикално последователно приложение на неимунотерапевтични медикаменти

	IFN-alfa + BCG	GEM/ doce	GEM/ ММС
Едногодишна ПБР	50%	65%	50-72%
Двугодишна ПБР	45%	52%	32-49%

Има провеждани проучвания с интравезикално приложение на множество медикаменти и комбинации като *everolimus/GEM*, *paclitaxel*, *nab-paclitaxel*, *nab-rapamycin* и др. Всички описани интравезикални режими при рефрактерен на BCG G3 CIS или рТа-1 КПМ имат различен, при това значителен процент (до 86%) странични реакции, най-чести от които са дизурия, императивна микция, системни реакции и др. Интересен е фактът, че токсичността не нараства при поддържаща фаза на BCG спрямо индукционна.⁵³ Ефективността им, оценена като едногодишна преживяемост без болест, е около 30-45%. Интравезикалното приложение изисква допълнителна подготовка и инструментариум, които влошават качеството на живот. С разработване на нови класове фармакологични имунотерапевтици започна и търсене на приложението им и при КПМ.

Имунотерапевтични подходи при лечение на BCG-рефрактерен високорисков мускуло-неинвазивен уротелен карцином

Освен системно, *IFN-alfa* е прилаган и интравезикално, но не се постига отговор; за причина се приема недостатъчната експозиция на уротела към интерферон. Обаче при едновременно приложение на *IFN-alfa 2b* с рекомбинантен аденовирус rAd-IFN (*nadofaragene firadenovex, instiladrin*) като вектор се регистрира вирус-медирано инкорпориране в уротелната клетка на генетичния материал. Това води до вътреклетъчен синтез на белтъка IFN alfa 2b.⁵⁴ Последващо фаза III проучване с *instiladrin* при G3 CIS или pTa-1 КПМ постига преживяемост без G3 карцином на 6-и и 12-и месец съотв. 47.7% и 30.5%.⁴⁹ Регистрирани са странични реакции до 24.8%, като най-чести са умора (24.8%), спазми (15.9%), императивна микция (15.3%) и дизурични оплак-

вания (10.8%). Рекомбинантен онколитичен аденовирус (CG0700), приложен интравезикално, води до вътреклетъчна репликация на вируса в уротелния карцином, който носи мутация в тумор-супресорния ретинобластома сигнален път; фаза II проучване съобщава за преживяемост без болест в 47% след 6 месеца и 30% на първа година.^{55, 56}

Данни от молекулярно-генетичен анализ на G3 CIS или pTa-1 показват наличие на поне една генетична промяна, която би могла да бъде таргетирана чрез интравезикално или системно лечение; допълнително промени в *DDR*-гена, които се свързват с висок мутационен товар, се регистрират най-често именно при G3 CIS или pTa-1.^{57, 58} Всички тези данни насочват допълнително към роля не само на неспецифичната имунотерапия с *BCG*, но и към системна чекпойнт инхибиция за G3 CIS или pTa-1, търсейки потенциални предиктивни маркери.⁵⁷ На Табл. 3 са обобщени някои по-значими клинични проучвания при *BCG*-рефрактерен високорисков CIS или pTa-1 КПМ.

Таблица 3. Активни клинични проучвания за имунотерапия при *BCG*-рефрактерен високорисков МНИКПМ

Клинично проучване	Изпитван медикамент	Популация пациенти	Фаза
NCT02844816 (SWOG 1605)	IV <i>Atezolizumab</i>	<i>BCG</i> -рефрактерен G3 CIS или pTa-1	III
NCT02625961 (KEYNOTE-057)	IV <i>Pembrolizumab</i>	<i>BCG</i> -рефрактерен G3 CIS или pTa-1	III
NCT02901548	IV <i>Durvalumab</i>	<i>BCG</i> -рефрактерен CIS	II
NCT03759496	Интравезикален <i>Durvalumab</i>	<i>BCG</i> рефрактерен G3 CIS или pTa-1	II
NCT03711032 (KEYNOTE-676)	IV <i>Pembrolizumab</i> + <i>BCG</i> срещу <i>BCG</i>	Висок риск рецидивиращ или персистиращ G3 CIS или pTa-1	III
NCT03519256 (CheckMate 9UT)	IV <i>Nivolumab</i> срещу <i>Nivolumab</i> + BMS-986205, <i>BCG</i> или гвата	<i>BCG</i> -рефрактерен G3 CIS или pTa-1	II
NCT03022825 (QUILT-3.032)	<i>BCG</i> плюс <i>ALT-803</i> интравезикално	<i>BCG</i> -рефрактерен G3 CIS или pTa-1	II
NCT02449239	<i>Opportuzumab monatox</i> (<i>Vicinium</i>)	<i>BCG</i> -рефрактерен G3 CIS или pTa-1	III

ИНТРАВЕЗИКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВ МУСКУЛО-НЕИНВАЗИВЕН...

Тези проучвания продължават, но вече има съобщения за първи резултати. В проучването KEYNOTE-057 венозното приложение през 3 седмици на *pembrolizumab* при средно време на проследяване от 15.8 месеца 22.5% от пациентите продължават, като на трети месец пълен отговор се регистрира при 40.2%.⁶⁰ Може би много ранна, но значима находка е липсата на данни за прогресия към Т2 или по-висок стадий на болестта, което е основна причина за скъсяване на преживяемостта при тази кохорта. След постигане на пълен отговор рецидив се развива при 25% от пациентите. Интересен и обнадеждаващ е и фактът, че в 53% от случаите с пълен клиничен отговор ефектът е продължил > 9 месеца, а при 19% – над 18 месеца. Имуномедирувани странични реакции са регистрирани в 18.4%. Тези резултати доведоха през януари 2020 г. до одобрение от Американската агенция по храна и лекарства (FDA) на *pembrolizumab*.

И други чекпойнт инхибитори са в процес на проучване на ранен етап. В проучване NCT02844816 *atezolizumab* е прилаган през 3 седмици венозно, но поради непостигане на предварително заложен критерий за риск от неуспех е затворено за нови пациенти.⁵⁹ Вниманието заслужава и друго проучване (QUILT-3.032), в което медикамент,

стимулиращ НК-клетки и пролиферация на CD8+ Т-лимфоцити (N-803: IgG1-Fc IL-15 цитокинов агонист), се прилага в комбинация с BCG при BCG-рефрактерен G3 CIS или pTa-1 КПМ.⁶¹ Биологичните механизми на комбинацията се основават на имуногенна клетъчна смърт чрез засилена атака от активирани НК-клетки и CD8+ Т-лимфоцити. При проследяване на 6-и и 12-и месец пълен отговор се постига съотв. при 56% и 25% от пациентите, което представлява най-значим отговор сред провежданите към момента фаза II и III клинични изпитвания.

Opportuzumab monatox (ОМ, *vicinium*) е рекомбинантен фузионен белтък, който се състои от хуманизирано антители anti-EpCam, свързано с псевдодомонасен екзотоксин А (ETA 252-608). След свързване с ракова клетка *vicinium* се интернализира и индуцира цитотоксична апоптоза. По тази причина медикаментът може да се прилага само локално.⁶² Изпитванията са все още в ранна фаза, но първи данни от фаза III проучвания регистрират 50% едногодишна преживяемост със значителна продължителност на отговора.⁶³

Опростено сравнение между различни имуноотерапевтични подходи при BCG-рефрактерен високорисков МНИКПМ е представено на Табл. 4.

Таблица 4. Едно- и двегодишна преживяемост без рецидив (ПБР) при BCG-рефрактерен високорисков МНИКПМ и някои нови медикаменти

	<i>Pembrolizumab</i>	N-803	<i>Instiladrin</i> (rAd-IFN)	<i>Vicinium</i>
Тримесечна ПБР	40.2%		59.6%	71%
Шестмесечна ПБР	40%	56-78%	47.7%	58%
Едногодишна ПБР	20%	25%	30.5%	50%
Продължителност на отговора > 6 месеца	80.2%			37%
Продължителност на отговора > 12 месеца	19%		30%	52%

Заклучение

При диагностициран високорисков МНИКПМ след ТуТУР се препоръчва индукционно интравезикално лечение с VCG, след което се продължава с поддържащо лечение. При около 50% от пациентите се развива рецидив, въпреки това лечение, като половината от тях се развиват в рамките на първите 6 месеца. Естественият ход на VCG-рефрактерния G3 и високорисков МНИКПМ се характеризира с чести рецидиви и значителен риск от прогресия. Към момента радикалната цистектомия е стандарт на лечение при тази подгрупа пациенти. При непровеждане на локално лечение интравезикално се покачва и рискът от метастатична болест. Молекулярно-генетичните изследвания подобряват разбирането за биологията на този подвид КПМ, както и на механизмите, водещи до рецидив или прогресия на болестта. Установяване на висок мутационен товар и участие на имунната система доведе до приложение на VCG с цел неспецифично стимулиране на имунния отговор. С развитие на специфичната имунотерапия чрез чекпойнт инхибитори и в резултат на генетични изследвания започна търсене на нови имунотерапевтични механизми, които са специфични и с по-добра поносимост спрямо VCG. Те биха довели в бъдеще до отлагане или дори до евентуална отмяна на агресивното хирургично лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeung C, Dinh T, Lee J. The health economics of bladder cancer: an updated review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2014; 32 (11): 1093-1104
2. Валерианова З. (редактор). Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър. София [Internet]. 2017; Available at: www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/rakov_registyr_2017.pdf
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34
4. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: A comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 1315-1330
5. Министерство на здравеопазването. Национален рамков договор № РД-НС-01-4 от 23 декември 2019 г. за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020 – 2022 г [Internet]. 2020. Available at: www.mh.government.bg/media/filer_public/2020/02/04/nrd-rd-ns-01-4-23-12-2019-nzok-bls-2020-2022.pdf
6. Amin, MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC: Urinary bladder. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. 2017. p. 757–65.
7. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15- year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62-67
8. Thomas F, Rosario DJ, Rubin N, et al. The long-term outcome of treated high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: Time to change treatment paradigm? *Cancer* 2012; 118 (22): 5525-5534
9. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstädter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? *J Urol* 1987; 137: 39-43
10. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-477
11. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? *J Urol* 2001; 165 (3): 808-810
12. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2014; 191 (2): 341-345
13. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 316-318

14. Schmidt S, Kunath F, Coles B, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2020
15. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van Der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-2190
16. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 2005; 174 (6): 2134-2137
17. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The Effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006; 175 (5): 1641-1644
18. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update. European Urology. 2019
19. Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89: 671
20. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro 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: 1242
21. 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 Mitomyci. *Eur Urol* 2007; 52: 1398
22. Decobert M, LaRue H, Harel F, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: How much is enough? *Cancer* 2008; 113: 710-716
23. Zlotta AR, Drowart A, Van Vooren JP, et al. Evolution and clinical significance of the T cell proliferative and cytokine response directed against the fibronectin binding antigen 85 complex of Bacillus Calmette-Guerin during intravesical treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1997; 157: 492-498
24. Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of Bacille Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 131-135
25. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): Results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int* 2013; 112: 742
26. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus calmette-guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: Results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose an. *Eur Urol* 2014; 65: 69
27. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL. Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1994; 152 (2 Pt1): 367-373
28. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus calmette-guérin 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
29. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Birusingh KK, et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guérin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol* 2011; 186 (3): 817-823
30. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous Bacille Calmette-Guérin Failure pattern on subsequent response to Bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* 2008; 71: 297
31. Zlotta AR, Drowart A, Huygen K, et al. Humoral response against heat shock proteins and other mycobacterial antigens after intravesical treatment with bacille Calmette-Guerin (BCG) in patients with superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 157-165
32. Decobert M, LaRue H, Bergeron A, et al. Polymorphisms of the human NRAMPI gene are associated with response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2006; 175 (4): 1506-1511

33. Saint F, Salomon L, Quintela R, et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003; 43 (4): 351-360
34. Steinberg RL, Thomas LJ, Mott SL, O'Donnell MA. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment failures with non-muscle invasive bladder cancer: A data-driven definition for BCG unresponsive disease. *Bl Cancer* 2016; 2 (2): 215-224
35. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003; 169 (5): 1706-1708
36. Kassouf W, Kamat AM, Zlotta A, et al. Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: A focus on intravesical therapy. *J Can Urol Assoc* 2010; 4 (3): 168-173
37. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, et al. Radical cystectomy after bacillus Calmette-Guérin for high-risk Ta, T1, and carcinoma in situ: Defining the risk of initial bladder preservation. *Urology* 2006; 67 (4): 737-741
38. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2009; 27 (2): 155-159
39. 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-Guérin, and Bacillus Calmette-Guérin plus Isoniazid in patients with Intermediate- and high-risk. *Eur Urol* 2010; 57 (5): 766-773
40. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 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
41. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E. Long-term efficacy of maintenance Bacillus Calmette-Guérin 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. *Eur Urol* 2009; 56 (2): 260-265
42. Dinney CPN, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2013; 31 (8): 1635-1642
43. Barlow LMJ, McKiernan JM, Benson MC. The novel use of intravesical docetaxel for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer refractory to BCG therapy: A single institution experience. *World J Urol* 2009; 27 (3): 331-335
44. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2013; 189 (3): 834-839
45. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010; 116 (8): 1893-1900
46. Au JLS, Badalament RA, Wientjes MG, et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: Results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (8): 597-604
47. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after Bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2009; 182 (4): 1313-1317
48. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010; 28 (4): 543-548
49. Consortium S of UOCT. NCT02773849: INSTILADRIN® in patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) unresponsive non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02773849?term=nct+02773849&draw=2&rank=1>
50. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, et al. Multi-Institution evaluation of sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203 (5): 902-909
51. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, et al. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2014; 35.e15-35.e19

52. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2016; 117 (3): 456-462
53. Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial. *Eur Urol* 2003; 44 (4): 429-434
54. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, et al. Intravesical rAd-IFNa/Syn3 for patients with high-grade, bacillus calmette-guerin-refractory or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: A phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (30): 3410-3416
55. Boehm BE, Svatek RS. Novel therapeutic approaches for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2015; 42 (2): 159-168
56. Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2018; 36 (10): 440-447
57. Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *Eur Urol* 2017; 72 (6): 952-959
58. Garczyk S, Ortiz-Brüchle N, Schneider U, et al. Next-generation sequencing reveals potential predictive biomarkers and targets of therapy for urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder. *Am J Pathol* 2020; 190 (2): 323-332
59. <https://clinicaltrials.gov>. <https://ClinicalTrials.gov>. U.S. National Institutes of Health. 2020
60. 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 (7): 350-350
61. NCT03022825. QUILT-3.032: A multicenter clinical trial of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in combination with ALT-803 in patients with BCG unresponsive high grade non-muscle invasive bladder cancer. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03022825?cond=NCT03022825&draw=2&rank=1>
62. Kowalski M, Guindon J, Brazas L, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: An immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2012; 188 (5): 1712-1718
63. Shore N, O'Donnell M, Keane T, et al. PD03-02 phase 3 results of vicinium in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2020; 203: e72

////////////////////////////////////
**ОНКОЛОГИЧНИ ПОЛЗИ ОТ ДЕФИНИТИВНО
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ МУСКУЛОИНВАЗИВЕН
УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР**
////////////////////////////////////

**проф. д-р Татяна Хаджиева, гмн¹
д-р Камен Недев²**

¹УМБАЛ *Св. Иван Рилски*, София

²УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник, София

ОНКОЛОГИЧНИ ПОЛЗИ ОТ ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ МУСКУЛОИНВАЗИВЕН УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

*проф. д-р Татяна Хагжиева, дмн¹
д-р Камен Недев²*

¹УМБАЛ Св. Иван Рилски, София

²УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник, София

ОБЗОР

Авторите разглеждат онкологичните ползи и изводи от литературни данни за дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ) като монотерапия или комбинирано с интерстициална брахитерапия (ИБРТ). Изложени са резултатите, сравняващи тези методи със „златния стандарт“ за лечение на мускулоинвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ) – радикалната цистектомия (РЦ). Детайлно са разгледани историческите ретроспективни сравнителни резултати от различни практики, дози и фракционирание през изминалите десетилетия от 1980 г. насам. Цитират се и осъдени данни от доказателствената медицина – систематични анализи и метаанализи, които показват, че монотерапия с ДЛЛ отстъпва по резултати на РЦЕ. Разгледано е развитието на органосъхраняващия проблем при МИКПМ в посока добавяне на химиотерапия едновременно с лъчелечение, което се препоръчва от всички съвременни стандарти в рамките на т.нар. тримодален подход: радикална трансуретрална резекция (ТуТУР) и лъчехимиолечение. Съществуват обаче контингенти, които имат противоположания за химиотерапия и там съвременните стандарти допускат високо технологично ДЛЛ като монотерапия с последващо наблюдение, а при неуспех – спасителна РЦЕ. Ограничен и изискващ високостепенна експертиза от мултидисциплинарен екип е методът на съчетано ДЛЛ (перкутанно лъчелечение с прибавяне на ИБРТ) за осигуряване на високи дози в тумора при спазване на толеранса на останалия пикочен мехур и тънки черва. Той има резултати, сравними с тези от РЦ, с много добра мехурна функция и качество на живот. Селектирането на пациенти, подходящи за прилагане на ефективен органосъхраняващ подход, вероятно предстои да намери своето решение чрез молекулярни биологични маркери.

Увод

Исторически са провеждани много изследвания с цел да представят ефективен метод за запазване на пикочния мехур (ПМ) поради мотилиращото действие на радикалната цистектомия (РЦ), която се приема за „златен стандарт“ относно преживяемост и туморен контрол.¹ Трудността да се постигне пълен туморен отговор, ниска честота на рецидиви и дългосрочна преживяемост при запазване на функцията на ПМ е двигателят уролози и онколози заедно да предоставят приемлив лечебен подход. Въпросът, който редица привърженици на органосъхраняващия подход поставят в реалната практика е: трябва ли всеки пациент с мускулоинвазивен карцином на ПМ (МИКПМ) да се лиши от своя пикочен мехур?²

Перкутанно дефинитивно лъчелечение като алтернатива на радикална цистектомия

Липсват рандомизирани проучвания, директно сравняващи РЦ с радикално дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ). Привържениците на органосъхраняващия подход обаче са категорични: трябва да се намери от-

говор ефективна ли е стратегията за запазване на ПМ. В годините до 1990 г. ДЛЛ е широко прилагано и проучвано с тази цел. На *Табл. 1* са представени основни ретроспективни проучвания, публикувани в периода 1988-2005 г. върху над 1000 болни с 3-5-годишна обща преживяемост (ОП), варираща от 35% до 80% и 3-5-годишен локален туморен контрол (ЛТК) от 40% до 80%.³⁻⁶ В Канада са проведени две популационни проучвания. Голямото ретроспективно изследване на *Bloot et al.* отразява реалното състояние на проблема в периода 1994-2008 г.⁷ Базирано е на Ontario Cancer Registry и обхваща три времеви интервала: 1994-1998, 1999-2003 и 2004-2008. Общо 3879 болни са подложени на РЦ (74%) и 1380 (26%) – на ДЛЛ. Показана е тенденцията през годините за повишаване на хирургичния подход (66%, 75%, 78%) за сметка на намаляване на ДЛЛ (34%, 25%, 22%) ($p < 0.001$). Петгодишните резултати са в полза на РЦЕ: 5-годишна специфична онкологична преживяемост (СОП) и ОП за РЦ е съотв. 40% и 36%, а за ДЛЛ – 35% и 26% ($p < 0.001$). Когато се приложи мултивариационен анализ на Сох и т.нар. анализ за оценка на склонност, двете стойности на СОП се изравняват (HR 0.99; 95%CI 0.91-1.08) с известно снижение на ОП при ДЛЛ (HR 1.08; 95%CI 1.00-1.16).⁷

Таблица 1. Най-важни ретроспективни проучвания за дефинитивно лъчелечение при МИКПМ

Автори	Брой болни	TNM	Лечение Gy	3-5-годишна ОП (%)	3-5-годишен ЛТК (%)
Moonen 1998 ³	379	T1G3-T3a	ДЛЛ 50-75	-	40.3
Peet 2008 ⁵	92	T2-T4	ДЛЛ 55	36	56
Jenkins 1988 ⁴	182	T2-T4	ДЛЛ	40	-
Moonen 1994 ³	40	T1G3-T3a	TUR + 30 Gy	86	84
Horwich 2005 ⁶	229	T2-T3	УЛ 60.8 (129) КФ 64 /100/	54/47 37/40	-

ДЛЛ – дефинитивно ЛЛ; УЛ – ускорено ЛЛ; КФ – конвенционално фракциониране

Второ популационно канадско проучване на *Hayter et al.* докладва 1372 болни с ДЛЛ, лекувани за периода 1982-1994 г., като уточнява, че ДЛЛ е проведено на линеен ускорител с 60 Gy в 30 фракции. Една четвърт от пациентите запазват своя ПМ на пета година; 5-годишната СОП е 41%, ОП – 8%, а спасителна РЦ е направена в 36%. Това изравнява резултати с първоначална РЦ и демонстрира полза от съхраняване на уринарната функция в 25% от пациентите.⁸ Рисковите фактори, благоприятстващи успеха на ДЛЛ, установени в клиничните проучвания са: ранен клиничен стадий Т2 и Т3а, липса на уретрална обструкция и/или хидронефроза, видимо радикална трансуретрална резекция (ТуТУР), малък единичен тумор под 5 cm, папиларна хистология, без наличие на *in situ* компонента.³⁻⁸

Доказателствената медицина се базира само на един систематичен анализ на библиотеката Cochrain от 2002 г., който разглежда 3 рандомизирани проучвания с общо 439 болни, сравняващи предоперативно ЛЛ, последвано от РЦ с дефинитивно ЛЛ и спасителна РЦ.⁹ Резултатите са в полза на хирургичния срещу лъчевия подход спрямо 3-годишна ОП (45% срещу 36%) и спрямо 5-годишна ОП (28% срещу 20%). Като слабост на анализа се отбелязва относително малък брой проучвания и болни, както и тогавашните по-ниско технологични възможности и на двата лечебни метода.¹ Проучванията са от 80-те години до края на миналия век.

Подходи за подобряване на резултатите от дефинитивно лъчелечение

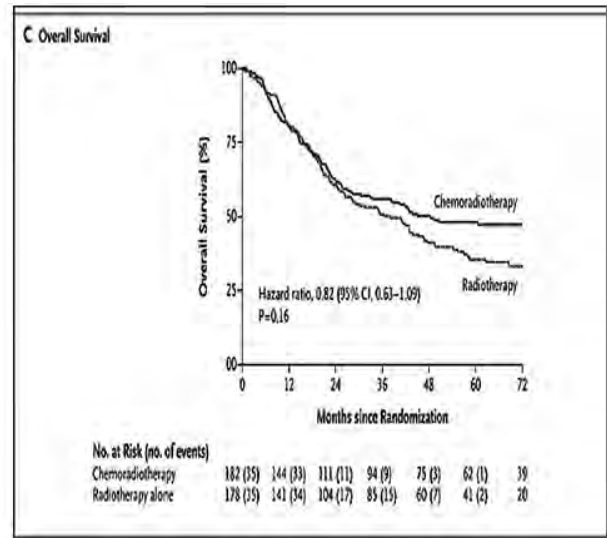
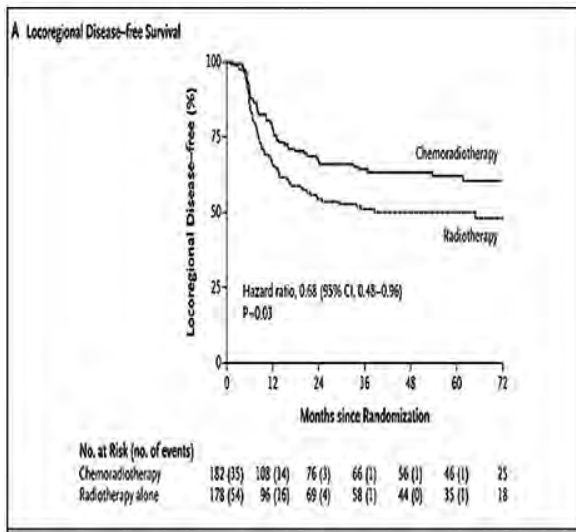
Добавянето на химиотерапия (ХТ) заедно с ЛЛ в т.нар. тримодален подход [радикална ТуТУР плюс лъчехимиолечение (ЛХЛ)] е метод, който се изследва широко от на-

чалото на 2000 г. Въпросът е широко дискутиран в Англия и през 2012 г. британски автори докладват рандомизирани проучвания, проведени в 45 центъра върху 360 болни – 182 с ДЛЛ и 178 с ЛХЛ, лекувани от 2001 до 2008 г. Проучването показва категорично предимството на добавяне на ХТ едновременно към ДЛЛ: 12% абсолютна разлика в честотата на рецидиви на втора година в полза на ЛХЛ. Двегодишната преживяемост без рецидив (ПБР) е 67% срещу 54% с ДЛЛ. Честота 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% ($p = 0.07$), 5-годишната ОП е 48% в групата с ЛХЛ срещу 35% след ДЛЛ, с абсолютна разлика от 7%. Подобренението на резултатите след ЛХЛ е постигнато със скромно повишение на токсичността, без да постига статистическа значимост за реакции от степен 3-4 (Фиг. 1а, б).¹⁰ През 2010 г. в Англия проучване SPARE, сравняващо РЦЕ срещу ДЛЛ с ХТ, се проваля на поради малък брой болни.¹¹

Поради липса на категоричност за сходен ефект в ПБР и ОП на мономодално ДЛЛ в сравнение с РЦ генералната насока на съвременните изследванията след 2000 г. са за разширяване на методите, водещи към съхраняване на пикочния мехур – едновременно ЛХЛ.

Радикални подходи при неоперабилни или коморбидни пациенти

По този въпрос липсват данни с висока категоричност и доказателственост (систематичен или метаанализ). В ретроспективно проучване на *Lutkenhaus L, et al.* върху 118 болни на средна възраст 80 години, иноперабилни поради общомедицински показания, се потвърждава ефективност на

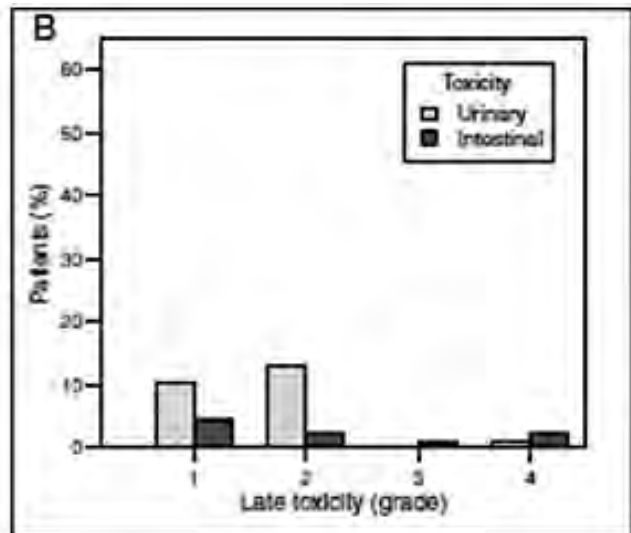
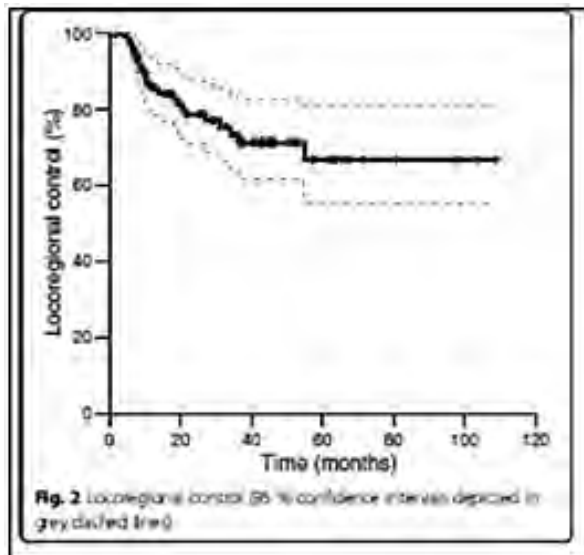


Фигура 1. Предимство на едновременно лъгехимиолечение в сравнение със самостоятелно дефинитивно лъчелечение в показателите 5-годишна преживяемост без локален рецидив (1а) и обща преживяемост (1б). С любезното разрешение на James et al.¹⁰

ДЛЛ с пълна ремисия – 87% и тригодишен локорегионален контрол – 73%. Късни генитоуринарни радиационни ефекти са около 10% и не се наблюдават след втора година, а гастроинтестиналните са под 5%. Тези данни правят ДЛЛ удачен метод на лечение на възрастни пациенти с коморбидност (Фиг. 2 а, б).¹² Причина за ниска лъчева токсичност

е поставяне на маркери, които да ограничават зоната на тумора при промяна в неговия обем по време на облъчване и между сеансите.

Съществуват единични съвременни проучвания с високотехнологична радиационна апаратура при пациенти, медицински неподходящи за тримодална терапия



Фигура 2. А. Локорегионален туморен контрол след високотехнологично модулирано по интензитет дефинитивно лъчелечение при възрастни пациенти, неподходящи за цистектомия; б. ниска честота на късна генитоуринарна и гастроинтестинална токсичност. С любезното разрешение на L. Lutkenhaus et al.¹²

или РЦ. Широко се цитира пилотно изследване с локална хипертермия и ДЛЛ.¹³ Методът е практически бутиков и не показва възраждане от 90-е години на миналия век. Правен е опит да се добави към ДЛЛ радиосенсибилизатор (фаза II проучване ВСОН) и са докладвани по-добри резултати в духа на радиобиологичния подход на английската лаборатория Gray.¹⁴ Но в Англия липсва възможност за комерсиално използване на *nicotinamide* и *carbogene*, което обезсмисля тази препоръка.¹⁵

Специално внимание се обръща на възрастни пациенти, които трудно могат да понесат РЦ. *Piet et al.* ретроспективно оценяват резултати от ДЛЛ на локализиран МИКПМ (T2-T4M0) при 92 пациенти на средна възраст 79 години или инвалидизирани индивиди, неподходящи за РЦ. Изследването, осъществено през 1994-2005 г. е с 40 Gy във фракция от 2 Gy в областта на регионалния лимфен басейн плюс ежедневно свързване с допълнителни 0.75 Gy в пикочен мехур, като общата доза достига 55 Gy в 4 седмици. При 78% е постигната пълна ремисия, доказана чрез цистоскопия на трети месец. Тригодишният ЛТК е 56%, а 3-годишната ОП – 36%. Запазен капацитет на ПМ се регистрира в 81% от случаите и не се влошава с времето. Това дава основание при този контингент да се препоръча ДЛЛ с подобно фракциониране.¹⁶ Заключението на EUA с умерена степен на доказателственост е, че ДЛЛ може да се прави само при пациенти, медицински неподходящи за операция или за комбинирано ЛХЛ.¹⁷

Техники за дефинитивно перкутанно лъчелечение, дози и фракциониране

Анализът на литературата за самостоятелно ДЛЛ донесе много опит, натрупан през тези десетилетия, макар и с по-ни-

ско технологични методи и при облъчване на значително по-големи обеми. Това създаде база данни за уточняване на т.нар. ограничения на дозите в ПМ и околните здрави тъкани и органи, което съвременното ЛЛ може да аплицира с ниска честота на пострадиационни ефекти.

През последното десетилетие с помощта на нови образни методи и с въвеждане първоначално на триизмерно ЛЛ (3D), а по-късно и на моделирано по интензитета ЛЛ (МИЛЛ) се създадоха възможности за аплициране на високи канцерицидни дози в ПМ, при запазване толерантността на органите под риск, като останалия ПМ, ректум, черва и др. Принципните дози и фракционирание, обобщени от различни публикации през годините, са изложени в документа на Кралското дружество по радиология, в частта Клинична онкология.¹⁸ До началото на 21. век ДЛЛ се прилага чрез триизмерно планиране със стандартно фракционирание на дозата до 60-64 Gy в 30-32 фракции за 6-6.5 седмици. Базирано на две рандомизирани проучвания, в Англия прилагат и умерено хипофракционирано ДЛЛ – 52.5-55 Gy в 20 фракции.^{10, 15} Проучвано е и хиперфракционирание или ускорено ДЛЛ, което не се препоръчва, тъй като не е установена полза поради по-висока токсичност.^{19, 22}

В тенденцията на съвременните технологии да ограничават туморния обем с цел да намалят дозите в нормалните органи и тъкани е изследвано частично облъчване на ПМ. Проучването на болницата Кристи в Манчестър е традиционно различно от общия световен и британски стандарт: целият ПМ заедно с тумора получава 52.5 Gy в 20 фракции, а само туморът се облъчва с 55 Gy в 16 фракции. Липсва разлика за ЛТК и токсичност между различните схеми на ДЛЛ.¹⁹ Проучване ВС2001 сравнява облъчване на целия ПМ с редуциране на лъчевия обем само в зоната на тумора, при което не

е докладвана разлика за ефект и токсичност на режима.²⁰

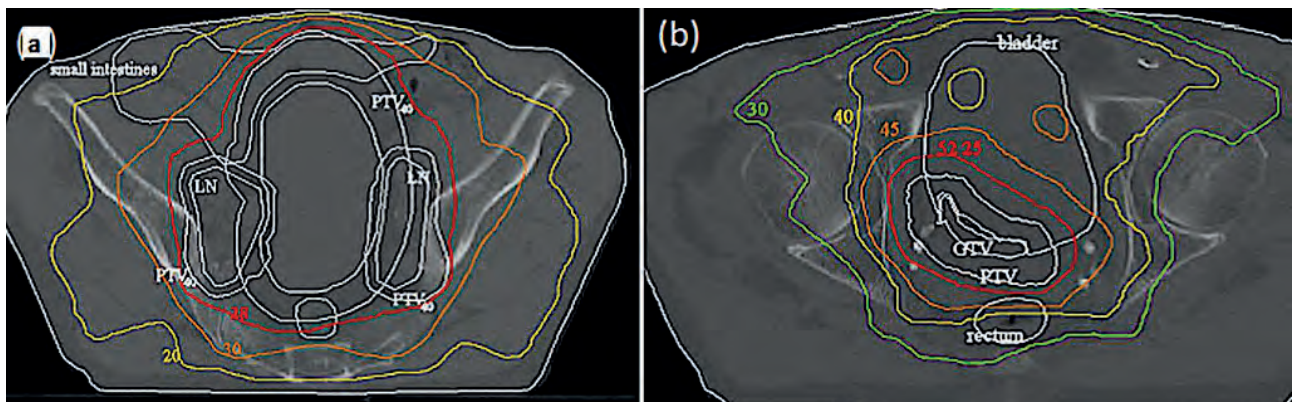
Друга съвременна тенденция в ДЛЛ, практикувана в някои центрове, е т.нар. адаптивно ДЛЛ (АДЛЛ).²⁴⁻²⁶ Известно е, че по време на процедурата ПМ се пълни с 1 cc/min, с индивидуални вариации.²⁷ Възможен вариант е адаптивно ДЛЛ, което се състои в измерване на обема, изготвяне на няколко плана в първа седмица с различен обем на ПМ и избор на най-подходящ за деня и пациента. *Foroudi et al.* провеждат измерване на 27 болни, при което установяват, че при АДЛЛ дозата в ПМ е намалена с 29%, а в червата – с 15% в сравнение с конвенционален план за МИЛЛ.²⁶ Разбира се, това е техника, подходяща за академични центрове и несвързана с голям пациентопоток. Сравняване на адаптивен с неадаптивен план в проучване на *Vestergaard et al.* показва, че при адаптивен план дозата в ПМ над 57 Gy се намалява с 66%.²³ Изобщо, АДЛЛ осъществява намаляване на дозата в тънки черва, редуцирайки честотата на диария и прилагане на лекарства от 35% на средно 7%.²⁷

Препоръчаната от NCCN схема, приетата в България и от експертния борд на *MOPE 2020*, е следната: ДЛЛ на МИКПМ в дози 60-66 Gy следва да се извършва с високо технологични методи – МИЛЛ, ръководено чрез образи, водещо до ниска степен на

късни радиационни ефекти в ПМ (запазена функция) и чревен тракт. Облъчването на лимфни басейни при стадий cN0 трябва да се обсъжда в контекста на полза и риск за лъчеви реакции и коморбидност. Високи дози над 56-60 Gy в ПМ и лимфни метастази трябва да се аплицират в малки обеми като свърхдозирание. Възможна техника е 55 Gy в 20 фракции с едновременно свърхдозирание в тумора (*Фиг. 3 а, б*).¹⁸ Съвременното високотехнологично ДЛЛ води до ниска гастроинтестинална и генитоуринарна токсичност (пог 5%).¹⁹⁻²¹ Дефинитивно лъчелечение трябва да се обсъжда само при липса на хидронефроза и на неинвазивна *in situ* компонента.

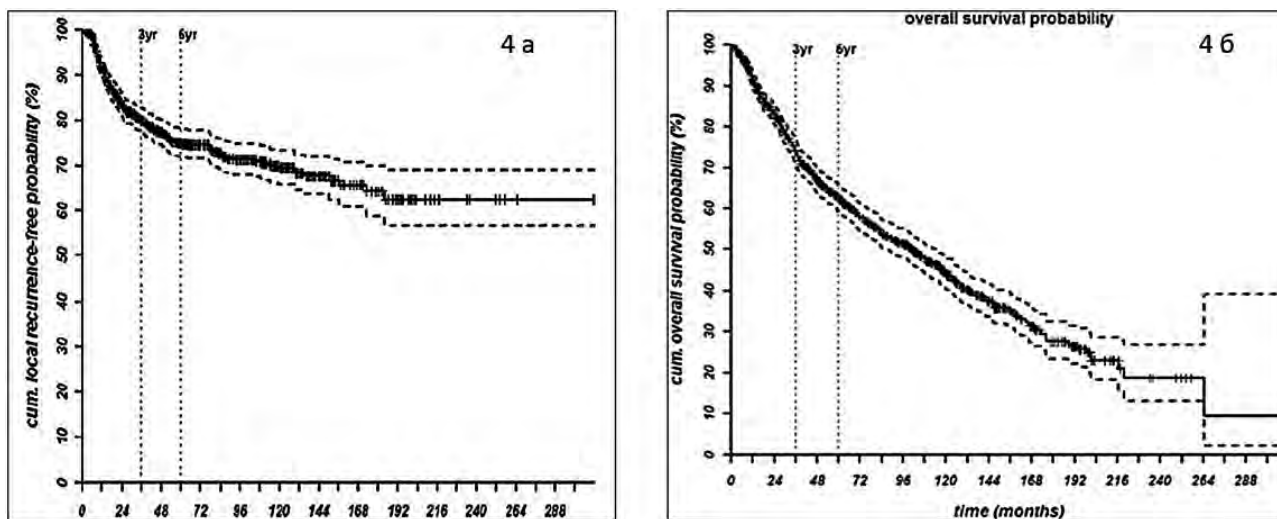
Интерстициална брахитерапия като органосъхраняващ подход

В Нидерландия, Англия и Франция съществуват школи, които в ранен стадий на МИКПМ прибавят към ДЛЛ интерстициална брахитерапия (ИБТ) за свърхдозирание при строго селектирани пациенти. Индикациите са pT1-T3, pN0, cM0, единичен тумор и размер ≤ 5 cm в диаметър; относително противопоказание е разположение на тумора в мехурна шийка. Техниката е описана за първи път от *Breur et al.* в 1956 г. Методът на ИБТ е най-прилаган в Нидерландия, от-



Фигура 3. Разпределение на дозите при модулирано по интензитет лъчелечение. а. целият пикочен мехур получава 45 Gy; б. туморът получава 55 Gy, което е само 30% от облъчването на целия пикочен мехур

ОНКОЛОГИЧНИ ПОЛЗИ ОТ ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ...



Фигура 4. Резултати от перкутанно лъчелечение и брахитерапия при 1040 болни, лекувани в 12 нидерландски центъра. а. Едно-, три- и петгодишна преживяемост без рецидив – 91%, 80% и 75%; б. обща преживяемост – съотв. 91%, 74% и 62%. С любезното разрешение на Koning *et al.*²⁸

части в Англия и Франция. Исторически се преминава през следните техники: брахитерапия с ниска мощност на дозата, почти прекратена към 1990 г., брахитерапия с пулсова мощност на дозата и брахитерапия с висока мощност на дозата. Исторически са използвани и различни източници: в най-ранните години – 226-radium, после – 137-caesium, а при преминаване към ИБТ с катетри – 192-iridium.

Една от схемите е ДЛЛ, ограничена операция (частична резекция или само цистостомия) за поставяне на катетри и ИБТ. Огромен колектив от уролози и лъчетерапевти от Нидерландия докладва резултати от 12 центъра с общо 1040 болни на средна възраст 66 години, с различни схеми на перкутанно ЛЛ и ИБТ. Аплицираните дози са до 70 Gy в тумор, като дозата в таза обикновено е 40 Gy. Едно-, три- и петгодишната ПБР е много висока, съотв. 91%, 80% и 75%, а ОП е съотв. 91%, 74% и 62% (Фиг. 4а, б).²⁸ Единствен фактор, който статистически значимо влияе върху ЛТК, е ИБТ. Отбелязани са 24 фистули, 144 некрози и други 93 токсични явления. Оформяне на улцерация на мястото на имплантиране се установява

в 10% от пациентите 6 месеца след ИБТ, но обикновено няма симптоми и оздравява без интервенция. Препоръчва се да се избягва излишна биопсия и да се изчаква за здравяване. Изводът на Koning *et al.* е за отлични резултати при селектирани пациенти.²⁸

Друго голямо съобщение от Нидерландия на Aluwini S *et al.* описва техники и резултати върху 192 болни, лекувани от 1989-2011 г. с перкутанно ЛЛ, последваща експлорация на ПМ, със и без частична резекция. Поставяни са радиоактивните източници с 192-iridium с ниска и с пулсова мощност на дозата. Резултатите са много високи: 5- и 10-годишната СРП е съотв. 80% и 73%, 5- и 10-годишната СОП е съотв. 75% и 67%, а 5- и 10-годишната ОП е съотв. 65% и 46%. На 5-а и 10-а година 93% и 85% от пациентите живеят с ПМ, а само на 9.3% от болните е направена спасителна РЦЕ и само 1.5% от пациентите нямат ефективна мехурна функция. Регистрирани са нисък процент на късни лъчеви реакции – 5.7% в ПМ и 1% – в рекум.²⁹

Доказателствената медицина е представена в два систематични и метаанализа. Единият е проведен през 2014 г. от нидерландски автори, като са селектирани 7 ста-

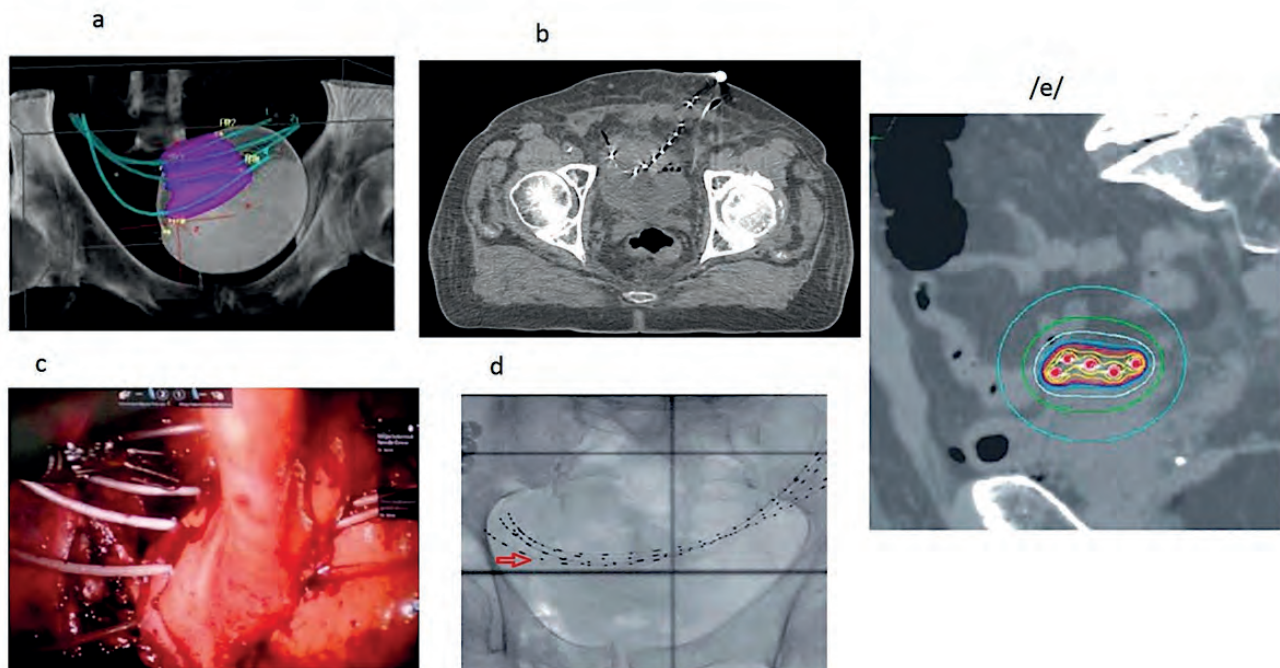
тии за БРТ при над 500 болни и 12 статии за РЦ при над 2700 болни с крайни цели ОП и СОП. Изводите са, че БРТ води до по-висока ОП, но до по-ниска СОП в сравнение с РЦК.³¹ Авторите правят много уговорки за основателността на анализа поради различни показатели в отделните публикации: налице са много основания за противоречие и въпреки това се заличават разликите в СОП между ОП и РЦ. Крайният извод на анализа е, че ИБТ води поне до еднакви резултати в сравнение с РЦ.³¹

Вторият систематичен анализ е от английски автори през 2020 г. От 80 намерени публикации са селектирани 21, съдържащи 2747 болни под риск и с крайна цел – 5-годишна ОП. Честотата на рецидиви варира от 0% до 32%, със средна 5-годишна ОП – 75%. Изводът на този анализ е, че ИБТ, като част от мултимодален подход, не е стандартна

техника. Тя е ефективна в специализирани центрове за селектирани болни с цел запазване на ПМ. При тези пациенти техниката е успешна и се приема безопасно и отлично.³²

Брахитерапевтични техники

Ръководства на GEC-ESTRO/ACROP препоръчват ИБТ като опция за лечение на МИКПМ и описват процедури за различните видове техники.³⁰ Нидерландия е страната, където исторически техниките за ИБТ са най-прилагани и разработени. Традиционно в Arnhem Radiotherapy Institution (ARTI) те се прилагат от 1973 г. отначало с изги с 226-radium, по-късно – с 137-caesium, а от 1996 г. – чрез катетри с 192-iridium. Прилагането на брахитерапевтични катетри с 192-iridium традиционно е извършвано с отворен ретропубичен подход до 2010 г. С



Фигура 5. Етапи на планиране на интерстициална брахитерапия с лапароскопски метод. а. Принципна схема за разположение на катетри в пикочния мехур за аплициране на 192-iridium. б. Компютър-томографски скан с аплициран катетър-водач за радиоактивни източници. с. Лапароскопски изглед на имплантирани катетри. д. Фасова рентгенография на таз, показваща разположение на катетрите в пикочния мехур за целите на планиране на дозата. е. Разпределение на дозата чрез 3-измерно планиране – сагитален срез. С любезното разрешение на A Nar-van Klinken, et al.

напредването на лапароскопските техники започва прилагането им, за да се стигне в наши дни за извършване с робот Da Vinci. Съществува и работна група, която представя насоки за лечение през 2011 г. (Dutch national workgroup for bladder cancer guidelines, 2014; www.oncoline.nl/urotheelcarcinoom-van-de-blaas). На *Фиг. 5* са показани етапите на извършване на ИБТ: поставяне на катетри, визуализиране на позицията им, планиране и извършване.

В заключение, органосъхраняващ подход при МИКПМ може да се приложи успешно в комбинация на перкутанно ЛЛ и ИБТ за свъхдозирание в тумора, със сходни крайни резултати в сравнение с РЦ, но със запазване на пикочния мехур в над 95% от болните.³² Поради сложността на техниката този комбиниран подход не е стандарт и се прилага само в центрове от мултидисциплинарен тим, който има голям опит с нея.

Заклучение

През последното десетилетие се увеличават възможностите за органосъхраняващ подход при МИКПМ. Дефинитивното лъчелечение, като самостоятелен метод, не се прилага за радикално лечение, освен при пациенти с противопоказания за едновременна ХТ, което налага използване само на високотехнологични подходи за реализиране на високи канцерцидни дози в тумора и толерантни дози в останалия ПМ и тънки черва за функционалност на пикочния мехур и ниска честота на късни радиационни ефекти в нормалните органи и тъкани. Съчетаното ЛЛ (перкутанно ЛЛ и свъхдозирание с ИБТ) е елегантен, но труден метод, изискващ специализиран мултидисциплинарен тим. В последните години той се прилага с лапароскопска или роботизирана техника. При добре подбрани пациенти той реализира по-високи лечебни резултати от РЦ, при отлична функция на запазения ПМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang S, Yong-Hua Yu, Y Zhang, et al. Radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: the latest research progress and clinical application. *Am J Cancer Res* 2015; 5 (2): 854-868
2. Chen RC. Organ preservation – Will data translate into reality for bladder cancer patients? *Clin Oncol* 2015; 27: 133-135
3. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: Influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 525-530
4. Jenkins BJ, MJ Caulfield, CG Fowler. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *BJUI* 1988; 62 (4): 343-346
5. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 313-318
6. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75 (1): 34-43
7. Booth CM, Siemens DR, Li G, et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: A population-based outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26: 506-514
8. Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, et al. A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol* 1999; 45: 1239-1245
9. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002079
10. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477-1488
11. Huddart RA, Hall E, 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
12. Lutkenhaus L, R 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.
13. 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
 14. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4912
 15. NICE Bladder cancer: Diagnosis and management 2015. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng2
 16. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 313-318
 17. Witjes A, Bruins M, Comp erat E, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU guidelines 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
 18. Royal College of Radiologists Clinical Oncology. Radiotherapy dose fractionation Third edition 2019. Available at: www.rcr.ac.uk/publication/radiotherapy-dose-fractionation-third-edition
 19. Cowan RA, McBain CA, Ryder WD, et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 197-207
 20. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (2): 261-269
 21. 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
 22. N aslund 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
 23. Vestergaard A, Muren LP, S ndergaard J, et al. Adaptive plan selection vs. re-optimisation in radiotherapy for bladder cancer: a dose accumulation comparison. *Radiother Oncol* 2013; 109: 457-462
 24. Tuomikoski L, Collan J, Keyril inen J, et al. Adaptive radiotherapy in muscle invasive urinary bladder cancer--an effective method to reduce the irradiated bowel volume. *Radiother Oncol* 2011; 99: 61-66
 25. Foroudi F, Wong J, Kron T, et al. Online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol* 2011; 81: 765-771
 26. McBain CA, Khoo VS, Buckley DL, et al. Assessment of bladder motion for clinical radiotherapy practice using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol* 2009; 75: 664-671
 27. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol* 2003; 69: 201-207
 28. 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
 29. 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 Phys* 2014; 88 (3): 611-617
 30. Pieters BR, van der Steen-Banasik E, Smits GA, 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
 31. 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
 32. 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

**ОНКОЛОГИЧНИ ПОЛЗИ ОТ СЪЧЕТАНИ
ЛЪЧЕХИМИОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ
МУСКУЛОИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ
НА ПИКОЧЕН МЕХУР**

**д-р Росица Кръстева
д-р Захари Захариев
д-р Кирил Желев**

Уни Хоспитал, Онкологичен център, Панагюрище

ОНКОЛОГИЧНИ ПОЛЗИ ОТ СЪЧЕТАНИ ЛЪЧЕХИМИОТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ МУСКУЛОИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

г-р Росица Кръстева
г-р Захари Захариев
г-р Кирил Желев

Уни Хоспитал, Онкологичен център, Панагюрище

ОБЗОР

Радикалната цистектомия (РЦ) е „златен стандарт“ при лечение за мускулоинвазивен карцином на пикочен мехур (МИКПМ). Статията разглежда примодалната терапия (ТМТ), състояща се от лъчелечение, химиотерапия и туморна трансуретрална резекция (ТуТУР) на пикочен мехур или частична цистектомия. Методът се интерпретира като ефективно поведение при определени пациенти, давайки избор за запазване на органа. Редица фактори могат да повлияят на вероятността за дългосрочно запазване на пикочния мехур след ТМТ и трябва да се вземат предвид при избор на пациенти. Органосохраняващият подход се очертава като алтернативна възможност при лечение на МИКПМ, като може да се осигурят сравними онкологични и функционални резултати, поддържайки същевременно качеството на живот. Новите схеми на химиотерапия могат да подобрят процента на отговор и да намалят токсичността.

Увод

Карциномът на пикочен мехур (КПМ) е най-често срещаното злокачествено заболяване на пикочната система, като в САЩ годишно новодиагностицираните случаи са приблизително 80000, а 18000 са смъртните инциденти.¹ В световен мащаб новите случаи са приблизително 550000, а смъртните случаи – 200 000 годишно.² В развитите ра-

йони на света, като Северна Америка и Западна Европа, най-честа хистологична диагноза е уротелен карцином (УК).

По последни публикувани данни в Националния раков регистър на България през 2015 г. се установяват 1745 нови случая, от които 1337 мъже и 408 жени. Това прави общо 24.3% на 100000 души или 5.6% от всички малигноми. Преобладава възрастовата група от 65-74 години. Разпределение

Таблица 1. Критерии на AUA/ASCO/ASTRO/SUO за прилагане на тримодална терапия

Предпочитани или идеални критерии	Неидеални критерии	Относителни противопоказания	Абсолютни противопоказания
T2	T3a	T3b-T4a	T4b
Без хидронефроза	Нерадикална ТуТУР	Дифузен карцином <i>in situ</i>	Хидронефроза, свързана с тумор
Без карцином <i>in situ</i>	Множествен тумор	Лимфогенни метастази	Предишно лъчелечение
Видимо радикален ТуТУР			Противопоказания за химиотерапия
Добра функция на ПМ или капацитет	Лоша функция на ПМ или капацитет		Инвазия в простата
Унифокален тумор			

по стадии: I стадий – 47.7%; II стадий – 27.9%; III стадий – 9.6%; IV стадий – 5.7%. Болестността от КПМ, регистрирана през 2015 г., е 13325 случая, което прави 271 болни на 100000. Смъртността през 2015 г. е 576 души или 8/100000, което поставя риска при мъже на седмо място след бял дроб, дебело черво, простата, стомах и ректум.³

Радикалната цистектомия (РЦ) остава „златен стандарт“ за лечение на мускулоинвазивен карцином на пикочен мехур (МИ-КПМ). Включва отстраняване на пикочния мехур (в комбинация с отстраняване на матка/яйчници/Фалопиеви тръби и евентуално част от влагалище при жени, простата и семенни мехурчета при мъже), дисекция на тазови лимфни възли и реконструкция на пикочните пътища. Дългосрочните резултати след РЦ са добре документирани.⁴ Пациенти, лекувани с РЦ, имат 5-годишен локален контрол на болестта около 80% и 5-годишна обща преживяемост (ОП), варираща от 40% до 60%. Поради висок риск от далечно метастазиране при МИКПМ системна химиотерапия (ХТ) преди или след РЦ често се препоръчва за подобряване на резултатите.^{5,6}

Съвременните онкологични терапии все повече са насочени към органосохраняващ подход и постигане на максимални функционални резултати, като същевременно се цели еквивалентна ефективност на РЦ. Комбинираната модална терапия (КМТ), включваща максимална туморна трансуретрална резекция (ТуТУР), последвана от лъчелечение (ЛЛ) с едновременна радиосенсибилизираща ХТ, може да бъде ефективен режим за запазване на функцията на пикочния мехур при добре подбрани пациенти, които са неподходящи за РЦ, или при пациенти, които са мотивирани да съхранят органа си (Табл. 1).⁷ Този комбиниран модален подход, използващ радикален ТуТУР, последван от ЛЛ с едновременна ХТ (лъчехимиолечение, ЛХЛ), е известен като тримодална терапия (ТМТ).

Радикална туморна трансуретрална резекция

Цел на радикалната резекция при МИ-КПМ (радикална ТуТУР) е максимално отстраняване на всички видими тумори по безопасен начин. Няколко техники могат да бъдат приложени за максимално безопасна ТуТУР, включително използване на медука-

менти при латерални тумори за смекчаване на обтураторния рефлекс и избягване на риск от перфорация на пикочния мехур. Дълбочината на резекция често може да бъде безопасно разширена през гетрузора и до зоната на мастната тъкан от опитен уролог за визуално пълнен ТуТУР. Бимануален преглед под анестезия трябва да се извърши както преди, така и след ТуТУР. Визуализацията на значителна триизмерна маса преди или след максимална ТуТУР показва локално авансирала (Т3-Т4) болест.

След завършване на пълния курс ЛХЛ до 60-66 Gy се извършва оценка на ефекта чрез нова ТуТУР под анестезия от експерт в тази област. Често на предишното място на резекция и облъчване има значителна фиброза. Биопсия, извършена на предишно място на тумор, често не е достатъчна и изисква резекция на място с резектоскоп с цел получаване на гетрузорен мускул за оценка на остатъчен инвазивен карцином.

Съчетано лъчехимиолечение при мускулоинвазивен карцином на пикочен мехур

Най-достоверните данни, подкрепящи използването на ЛХЛ, идват от общ анализ на 6 проучвания на RTOG (рандомизирани проучвания, сравняващи ЛХЛ със самостоятелното лъчелечение (ЛЛ) без химиотерапия)⁸, както и две големи еднцентрови проучвания^{9,12}.

RTOG провежда шест изследвания, използвайки променливи дози и схеми на ЛЛ, както и различни схеми на ХТ заедно с ЛЛ. Резултатите от тези проучвания са обобщени в анализ от 2014 г.⁸, включващ 468 пациенти с клинично доказан тумор от сТ2 до сТ4а, без метастатична болест; пациентите средно са проследявани 4.3 години. Пълният туморен отговор след ЛХЛ е 69%; специфичната онкологична преживяемост (СОП)

за 5 и 10 години е съответно 71% и 65%; 5- и 10-годишните локални рецидиви са съответно 13% и 14%; 5- и 10-годишните рецидиви на мускуло-неинвазивен карцином са 31% и 36%; 5- и 10-годишната честота на далечно метастазирание е 31% и 35%; 5- и 10-годишната обща преживяемост (ОС) е 57% и 36%. Повечето смъртни случаи не се дължат на онкологична болест; причина за смърт от МИКПМ е установена само при 24% от пациентите, които са починали до пета година. От 205 живи пациенти след 5 години 80% са с функционален пикочен мехур.

Подходът за съхранение на пикочния мехур чрез ТМТ се използва от 80-те години на миналия век като тенденция за алтернатива на РЦ. Резултати от големи серийни проучвания предоставят допълнителна подкрепа на този подход. В Massachusetts General Hospital между 1986 и 2006 г. по различни институционални и RTOG-протоколи са лекувани 348 пациенти с МИКПМ (сТ2 до Т4а).⁹ Всички са подложени на рТуТУР и ЛЛ до 64-65 Gy с едновременна химиотерапия с *cisplatin*. Някои пациенти също получават неoadювантна ХТ и/или адювантна ХТ. При проследяване от 7.7 години основните резултати включват: пълният отговор след ЛХЛ за всички пациенти е 72% и 78% – за случаи със сТ2 болест; 5- и 10-годишната ОП е 52% и 35%; за стадий сТ2 е 61% и 43%, съответно за 5- и 10-годишна ОП; 5- и 10-годишната СОП е 64 и 59%; 5- и 10-годишната СОП за сТ2 е 74% и 67%. Сред пациентите с първоначално пълнен отговор на 10-а година са регистрирани рецидиви: 29% неинвазивни, 16% инвазивни, 11% тазови и 32% далечни. Радикална цистектомия е извършена при 102 пациенти (29%). Многофакторният анализ откроява клиничния туморен стадий (сТ) и пълния отговор на лечение като критерии, свързани с подобрени ОП и СОП.

В Университета в Ерланген 415 пациенти с висок риск (сТ1 или сТ2 до Т4) МИ-

КПМ са лекувани между 1982 и 2000 г. с ЛЛ (n = 126) или ЛХЛ (n = 302) след ТуТУР.¹⁰ Средната доза ЛЛ, получена в пикочен мехур, е 54 Gy (от 45 до 69.4 Gy). При средно проследяване от 5 години основните резултати показват: пълният туморен отговор, оценен чрез повторно провеждане на ТуТУР след ЛЛ или ЛХТ, е 72% за всички пациенти. За пациенти, получили самостоятелно ЛЛ, пълният туморен отговор е 61%, а след ХТ с *carboplatin* е 66%, 82% е с *cisplatin* и 87% – с *5-fluorouracil* (5-FU) и *cisplatin*. От пациентите, получили пълен отговор, 65% са без локални рецидиви, 14% развиват неинвазивен или сT1 рецидив, 11% – мускулоинвазивен рецидив, а 3% – тазов рецидив. Пет- и 10-годишната ОС е съответно 51% и 31%, 5- и 10-годишната СОП – 56% и 42%. Около 20% от пациентите са подложени на спасителна цистектомия за инвазивен, остатъчен или рецидивиращ тумор. Пет- и 10-годишната СОП на пациенти след спасителна цистектомия за инвазивен рецидив е съответно 50% и 45%. Многофакторният анализ извежда ЛХЛ като статистически значим критерий за подобрена ОП и пълен отговор в сравнение само с ЛЛ.

Лъчехимиолечение срещу самостоятелно лъчелечение

BC2001 е III фаза мултицентрично рандомизирано проучване, в което участват 360 пациенти с МИКПМ.¹¹ Всички болни са подложени на ТуТУР, последван от рандомизация за лечение със самостоятелно ЛЛ или едновременно ЛХЛ. Използваният режим на химиотерапия е 5-FU и *mitomycin C* (ММС). При средно проследяване от 70 месеца основните резултати включват: статистически значимо подобряване на 2-годишната преживяемост без рецидив (ПБР) при добавяне на химиотерапия към ЛЛ (67% срещу 54%; HR 0.68; 95%CI 0.48-0.96, $p = 0.03$); тенденция към увеличаване на 5-годишната

ОС в групата с ЛХЛ (48% срещу 35%; HR 0.82; 95%CI 28-43, $p = 0.16$); тенденция към намаляване на честотата на ЦЕ на втора година в групата с ЛХЛ (11.4% срещу 16.8%, $p = 0.07$); 80% от ЦЕ са извършени по повод на рецидив на болестта. Отчетена е повишена токсичност *степен 3* или *4* от комбинирано ЛХЛ (36% и 27.5%, $p = 0.07$), която намалява при проследяване.

Във второ, по-малко рандомизирано проучване, проведено от Националния раков институт на Канада, на случаен принцип е назначена ЛЛ едновременно с *cisplatin* или само ЛЛ=¹² Установено е статистически значимо намаление на честотата на локални рецидиви в таза при добавяне на *cisplatin* спрямо самостоятелно ЛЛ (15 от 51 пациенти на ЛХЛ срещу 25 от 48 пациенти на самостоятелно ЛЛ).

Химиотерапевтични режими заедно с лъчелечение

Ползата от добавяне на ХТ към ЛЛ, сравнена със самостоятелна ХТ след ЛЛ, се подкрепя от данни на две рандомизирани проучвания, от резултати на RTOG-проучвания и от споделен опит в отделни институции. Обикновено е предпочитана двойна химиотерапевтична комбинация с ЛЛ, въпреки че оптималният режим на ХТ не е установен. Химиотерапия на базата на *cisplatin*, *cisplatin* с 5-FU, или *cisplatin* и *paclitaxel* (оценено в RTOG 02-33) обикновено е предпочитана в Северна Америка. За пациенти в увредено общо състояние или с нарушена бъбречна функция и с противопоказания за *cisplatin* се препоръчва комбинация от 5-FU плюс ММС. Монохимиотерапия с *paclitaxel* е друга опция, използвана в RTOG 0524. Въпреки че *carboplatin* е заместен с *cisplatin* за пациенти с нарушена бъбречна функция при други локализации (белгробен карцином), не е доказано, че *carboplatin* е еднакво ефективен с *cisplatin*.¹⁰

Друга потенциална алтернатива на *cisplatin* е *gemcitabine*, оценен в няколко проспективни проучвания.^{3, 15} Във фаза II проучване RTOG 07-12 на 70 пациенти (66 подлежащи на оценка) с МИКПМ на случаен принцип е назначавано едновременно ЛХЛ с *cisplatin* плюс *5-FU* с хиперфракционирано ЛЛ или ЛХЛ с ниска доза *gemcitabine* (27 mg/m² два пъти седмично) с конвенционално ЛЛ.¹⁶ Отговорът на лечението е оценен след 40 Gy; пациенти с пълен туморен контрол получават допълнително ЛЛ до 64 Gy, докато тези с частичен отговор са подложени на РЦ. И двата подхода показват ефект върху далечно метастазизиране под 25% на 3-та година. Предполага се, че режимът с ниска доза *gemcitabine* има сходна токсичност. Схемата с конвенционално ЛЛ се оказва алтернативна на хиперфракционирано ЛЛ.

Неоагювантна или агювантна химиотерапия

Известно е, че ХТ, приложена заедно с ЛЛ, сенсibiliзира туморните клетки към ефектите на радиация. За разлика от това, неоагювантна или агювантна ХТ, приложени с дози за системна терапия, са предназначени за премахване на далечни микрометастази, които не се повлияват чрез локално ЛЛ и по този начин се подобрява преживяемостта без болест (ПББ) и ОП.

Интересът към неоагювантна или агювантна ХТ, като част от ТМТ за съхранение на пикочния мехур, е екстраполиран към данни при пациенти, подложени на РЦ. Комбинираната ХТ на базата на *cisplatin* преди РЦ подобрява СЗП и ОП в сравнение със самостоятелна РЦ. Ролята на агювантната химиотерапия на базата на *cisplatin* след РЦ няма достатъчно доказателства за ефект, но е опция за пациентите. Няма достоверни резултати за полза от добавяне на неоагювантна или агювантна ХТ към едновременно ЛХЛ като част от органосъхра-

няващ режим при МИКПМ.

За овладяване на радиорезистентност поради туморна хипоксия е изследван друг подход: непосредствено преди и по време на ЛЛ е добавен инхалационен радиосенсибилизатор според радиобиологичния подход на английската Gray лаборатория (фаза II рандомизирано проучване ВCON).¹⁷ След прибавяне на радиосенсибилизатор са получени по-добри резултати. Обаче в докумен на NICE се изтъква, че там, където е прилаган този метод (в Англия), липсва възможност за комерсиално използване на *nicotinamide* и *carbogene*, което обезсмисля препоръчането му.¹⁸

В проучване RTOG 89-03 пациентите получават на случаен принцип два цикъла неоагювантна ХТ по протокол CMV (*cisplatin*, *methotrexat* и *vinblastine*) преди едновременно ЛХЛ или се лекуват без неоагювантна ХТ преди едновременно ЛХЛ.¹⁹ Не се отчита значим ефект на неоагювантна ХТ върху ОП или далечно метастазизиране. Налице са повече смъртни случаи, свързани с добавяне на CMV (поради неутропеничен сепсис). Въпреки че поддържащите грижи се подобряват през последните години, този леталитет подчертава рисковете, свързани с ХТ.

В проучване VA06 30894 са лекувани 976 пациенти с РЦ или с гефинитивно ЛЛ.²⁰ Случаите са подбрани на случаен принцип, като им е назначена три цикъла неоагювантна ХТ по протокол CMV или неоагювантна ХТ, базирана на друг препарат. В проучването са включени 403 пациенти, лекувани с гефинитивно ЛЛ без РЦ; в тази група се регистрира 20% намаление на риска от смърт при прилагане на неоагювантна ХТ по протокол CMV (HR 0.80; 95%CI 0.63-1.02); не е приложено едновременно ЛХЛ. Не е известно дали очевидната полза би се запазила при пациенти, лекувани с ТМТ, съхраняваща пикочния мехур (напр. радикален ТуТУР плюс ХТ или едновременно ЛХЛ).

Заклучение

Съхраняващата пикочния мехур ТМТ включва максимална ТуТУР, последвана от едновременно ЛХЛ, в случаи с МИКПМ, противопоказани за или отказващи РЦ. Ключови фактори за селекция на пациенти са хистология за уротелен карцином, експертност за постигане на пълна резекция на тумора при ТуТУР и стриктни критерии, посочени в Табл. 1. За болни, кандидати за запазване на пикочния мехур, след максимален ТуТУР се препоръчва едновременно ЛХЛ, а не самостоятелно ЛЛ. Предпочита се ХТ на базата на *cisplatin*, въпреки че комбинацията от 5-FU плюс ММС е алтернатива, особено за пациенти с противопоказания за *cisplatin*. Периодичното наблюдение по строг алгоритъм след лечение е от съществено значение за откриване на рецидив или втора първична уротелна злокачествена болест. За пациенти, при които не е постигнат пълен отговор или развиващи инвазивен рецидив след ТМТ, се препоръчва спасителна РЦ, свързана с добри хирургични резултати.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7
2. The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World fact sheets. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (Accessed on March 05, 2019)
3. Български раков регистър 2017; том XXV, стр. 259. Издателство „Парадигма“, София
4. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009; 55: 177
5. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 859
6. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A comparative study. *J Urol* 2011; 186: 1261
7. 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
8. 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
9. Efsthathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: The MGH experience. *Eur Urol* 2012; 61: 705
10. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061
11. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1477
12. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901
13. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 733
14. Kent E, Sandler H, Montie J, et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: Results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2540
15. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Selective bladder preservation with twice-daily radiation plus 5 fluorouracil/ cisplatin or daily radiation plus gemcitabine for patients with muscle-invasive bladder cancer – Primary results of NRG/RTOG 0712: A randomized phase 2 multicenter trial (abstract LBA-12). Presented at the 2017 ASTRO annual meeting.

16. 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: 44
17. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4912
18. The National Institute for Health and Care. Excellence NICE Bladder cancer: diagnosis and management 2015. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng2
19. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576
20. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2171

ЗА И ПРОТИВ МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ МУСКУЛОИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧЕН МЕХУР

доц. д-р Красимир Янев, дм
чл. кор. проф. д-р Чавдар Славов, дмн
д-р Г. Иванов
доц. д-р Марин Георгиев, дм

Категра по урология, Медицински факултет, Медицински университет, София

ОБЗОР

Преходноклетъчният карцином на пикочен мехур е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания на пикочополовата система. В препоръките на Европейската асоциация по урология (EAU) се казва, че оптималните стратегии за лечение на мускулоинвазивния карцином на пикочен мехур (МИКПМ) изискват включване на мултидисциплинарен екип от специалисти и модел от комплексни подходи за лечение. Според препоръките на Световната здравна организация (WHO) радикалната цистектомия с последваща деривация на урина е метод на избор за лечение на МИКПМ. Потенциалната полза от цистектомия трябва да бъде добре прецизирана предвид инвалидизиращия характер на интервенцията, оперативните рискове и нарушаването на качеството на живот. Цел на тази статия е да систематизира и обобщи наличната информация по отношение на минимално инвазивната терапия при МИКПМ, възможните подходи при провеждането ѝ, както и нейните предимства и ограничения.

Увод

Според анализ на Международната агенция за проучване на рака (IARC), карциномът на пикочен мехур (КПМ) представлява петата по честота неоплазма в рамките на Европейския съюз с над 124000 новодиагностицирани случаи годишно.¹ При мъже КПМ заема четвърто място след карцинома на простатната жлеза, белия дроб и колоректалния карцином. Основни известни

рискови фактори са тютюнопушене, облъчване в областта на малкия таз, излагане на вредни професионални фактори като анилинови бои, ароматни амини, нитрити, арсен и други.² Оценява се, че при първа клинична проява в около 70% от случаите карциномът е мускуло-неинвазивен (МНИКПМ), докато при 30% от пациентите се наблюдава инвазия сред мускулния слой на стената на пикочния мехур (мускулоинвазивен, МИКПМ).³ Според препоръките на Европейската асо-

циация по урология (EAU) при МИКПМ се провежда лечение чрез трансуретрална резекция на тумор на пикочния мехур (ТуТУР), най-често в комбинация с интравезикална химиотерапия по схема.⁴ При установяване на МИКПМ като „златен стандарт“ за терапия е възприето провеждането на радикална цистектомия (РЦ) и двустранна тазова лимфна дисекция (ТЛД), най-често в комбинация с различни режими на неоаглювантна и аглювантна *cisplatin*-базирана химиотерапия.⁴

Анализ, проведен от Société Internationale d'Urologie и базиран на 7129 пациенти, при които е извършена РЦЕ в големи хирургични центрове, сочи, че ортотопична деривация на урината е извършена при едва 47% от тях.⁵ За нашата страна процентът вероятно е значително по-нисък, в следствие на което операцията се оказва силно инвалидизираща за пациента. Този факт, в комбинация със значителната морбидност, която се свързва с провеждане на РЦЕ, дългиятболничен престой, многото възможни усложнения и не на последно място – влошеното качество на живот (КнЖ) на пациента, поставя въпроса за възможностите за минимално инвазивен подход при МИКПМ. Темата е разгледана в детайли от редица автори в световната литература.⁶⁻⁹

Цел на настоящия труд е да систематизира и обобщи наличната информация по отношение на минимално инвазивната терапия при МИКПМ, възможните подходи при провеждането ѝ, нейните предимства и респективно – възможните ограничения.

Селекция на пациенти

Подходящи кандидати за терапия, съхраняваща пикочния мехур (ТСПМ), са пациенти със солитарен тумор с размер до 5 см, без данни за лимфно метастазиране, без данни за карцином *in situ* (CIS) компонента, без данни за хидронефроза, с данни за запазе-

на функция на пикочния мехур.¹⁰ Предиктор за положителен резултат от ТСПМ е запазеният общ статус на пациента и липса на тежки придружаващи болести, въпреки че именно влошеното общо състояние често се оказва противопоказание за провеждане на РЦЕ, което насочва клинициста към орган-съхраняващи терапевтични схеми.¹¹

Терапевтични модели

Монотерапия чрез трансуретрална резекция (ТуТУР). Резекцията има диагностична и терапевтична цел, като оперативният винаги следва да се стреми към максимално отстраняване на туморната формация. Необходимо е да се постигне резециране в дълбочина до мускулния слой на стената на пикочния мехур, като някои автори дори описват т.нар. контролирана перфорация с цел максимална радикалност. Според препоръки на NCCN се провежда РЕТУР четири седмици след първоначалната интервенция. Липсата на остатъчна болест (Т0) се възприема като предпоставка за продължаване на по-нататъшна орган-съхраняваща терапия посредством редовни цистоскопии и ТуТУР при рецидив. В литературата се откриват противоречиви данни от проучвания, сравняващи обща преживяемост (ОП) с диагностициран МИКПМ и лекувани с ТуТУР срещу РЦ. В свои серии от пациенти *Milner et al.* и *Henry K. et al.* демонстрират 5-годишна ОП при монотерапия с ТуТУР от 31-38%.^{12, 13} В другата крайност на спектъра *Herr et al.* публикуват студию въз основа на 99 пациенти, при които след стриктни критерии за ТСПМ се постига 10-годишна ОП в групата с ТуТУР от 76% срещу 71% в групата на РЦЕ.¹⁴ Ключов момент се оказва правилната селекция на пациенти, подходящи за ТСПМ като монотерапия, тъй като проучване от MD Anderson сочи, че едва 11% от пациентите изпълняват дадените критерии. Важно е да се отбе-

лежи, че рискът от рецидив при монотерапия чрез ТуТУР се оценява между 38% и 56%, което в крайна сметка води до спасителна цистектомия (СЦЕ) в около 30% от случаите.¹⁴

Парциална цистектомия (ПЦЕ).

Състои се в провеждане на цистотомия и отстраняване на туморните маси мануално и под директен контрол. Може да се комбинира с провеждане на лимфна дисекция. Цели се запазване на пикочния мехур и сексуалната функция на пациента. Голям брой проучвания обаче демонстрират ниска 5-годишна ОП (25% до 48%) и висок процент на рецидив (54-78%), което е причина тази хирургична техника да е до голяма степен изоставена от голям брой специалисти.¹⁵⁻¹⁸

Лъчелечение (ЛЛ) и химиотерапия (ХТ) като монотерапии. Данните ще бъдат представени в обобщен вид, тъй като фокус на обзора е хирургична терапия на МИКПМ. При сравнителен анализ на самостоятелно ЛЛ срещу РЦ при МИКПМ *Fossa et al.* доказват 5-годишна ОП при 271 пациенти, провели ЛЛ, в 22% срещу 48% при 263 пациенти с РЦ.¹⁹ В редица други студии се демонстрира ОП на пета година при самостоятелно ЛЛ в рамките на 22-40%.²⁰⁻²² Повечето автори отреждат място на ЛЛ като самостоятелно лечение при пациенти в тежко общо състояние, неподходящи за хирургия или ХТ. Различните *cisplatin*-базирани протоколи за ХТ намират приложение като самостоятелна терапия при неоперабилни пациенти с локално авансирала или метастатична болест.⁴

Мултимодална терапия. ТуТУР и ХТ. В хронологичен план най-рано се въвежда комбинация от ТуТУР и ХТ. *Thomas et al.* извършват ретроспективен анализ на 50 пациенти с МИКПМ, при които е проведен ТуТУР в комбинация с 2 до 6 цикъла *cisplatin*-базирани ХТ.²³ При средно време за проследяване от 47 месеца при 76% от пациентите

не се установява рецидив, а пикочният мехур е съхранен в 74%. При сравнителен анализ на пациенти, провели ТуТУР + ХТ, срещу пациенти, подложени на РЦ, *Solsona et al.* установяват карцином-специфична преживяемост (КСП) на 5-а и 10-а година от поставянето на диагнозата съотв. в 64% и 59% в първата група. Резултатите не се различават статистически значимо във втората група. Важно е да се отбележи, че в рамото с ТуТУР + ХТ първоначален отговор на терапията има при 53% от пациентите, рецидив се установява при 31.3%, прогресия – при 29.3%, 56% от случаите, при които е установен отговор на терапията, развиват рецидив или прогресия, като при 45% се провежда СЦ.²⁴ *Moran et al.* извършват метаанализ на ефективността на ТуТУР + ХТ въз основа на проучвания върху 518 пациенти²⁵; ОП в студията варира между 20% и 87.5%, при средна 5-годишна преживяемост от 72%.

Тримодална терапия (ТМТ). Методът представлява следващата стъпка в процеса на развитие на минимално инвазивна терапия срещу МИКПМ. Състои се в провеждане на максимално радикална ТуТУР, която цели диагностициране, но и пълна резекция на тумора при възможност. Следва провеждане на курс радиосенсибилизираща ХТ (*cisplatin*, *5-fluorouracil*, *gemcitabine*, *paclitaxel*) в комбинация с ЛЛ на малък таз (най-често в доза 40-45 Gy). След завършване на описания курс се провежда повторен ТуТУР и рестадиране. Повечето протоколи препоръчват пациентите с персистиращ карцином да се насочват за провеждане на РЦЕ, докато отговорилите на терапията продължават с курс химио-лъчетерапия (20-25 Gy) и проследяващи цистоскопии в период от три месеца.

През 2014 г. *Ploussard et al.* публикуват метаанализ на резултати от ТМТ за лечение на МИКПМ с цел органосъхранение.²⁶ Данните сочат, че 5-годишната КСП е от

50% до 82%, докато ОП варира между 26% и 74%. Преживяемостта е подчертано висока при пациенти, които избират ТМТ, в сравнение с тези, при които тя се провежда поради иноперабилност или влошен пърформанс статус. Провеждането на максимално радикална ТуТУР в сравнение с ТуТУР-биопсия също дава отчетливо предимство по отношение на преживяемост. В 25% до 30% от случаите е предприета СЦЕ.

В световен мащаб няколко институции развиват ТМТ и проучват нейната ефективност, публикувайки редица научни трудове. Някои от тях са The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Massachusetts General Hospital (MGH), Университета на Ерланген. RTOG 85-12 е проспективно проучване, при което на пациенти с МИКПМ се прилага максимално радикална TURBT, последвана от курс на терапия с *cisplatin* и ЛЛ в рамките на 40 Gy.²⁷ От друга страна, RTOG 95-06 проучва ефективността на комбинация от ТуТУР, *cisplatin* и *5-fluorouracil* с двукратно приложение на 3 Gy ЛЛ дневно до обща доза от 24 Gy; при постигане на клиничен отговор се провежда консолидиращо лъчехимиолечение до 44 Gy; ОП на трета година е 83%.²⁸ Обобщен анализ на резултатите от други две проучвания на RTOG (RTOG 99-06 и RTOG 22-03), публикуван през 2016 г., разделя пациентите на две групи – с пълен отговор (T0) на стандартния индукционен ТМТ-протокол (85%) и с близък до пълен отговор (Ta, Tis) (15%). При двете групи е проведена консолидиращо химиолечение до 60 Gy. При 36% от първата група и при 28% от втората група на 5-а година има рецидив на болестта. В 34% от случаите на рецидив карциномът е инвазивен и в следствие на това е проведена СЦЕ. Показателят за ОП на 5-а година е 72% за групата с пълен отговор срещу 61% при близък до пълния отговор.²⁹

Опитът на MGH е въз основа на 475 пациенти в рамките на пет различни протоко-

ла.³⁰ В повечето от тях се прилага *cisplatin*-базирана ХТ в комбинация с ЛЛ в доза 65 Gy. В два от протоколите е приложена неоаглювантна ХТ, състояща се от два курса MVC (*methotrexate*, *vinblastine*, *cisplatin*). Индукционната терапия е успешна в 75% от случаите. При разделяне на пациентите на две групи (според възможност за радикална ТуТУР спрямо ТуТУР със остатъчен тумор) се отчита, че пълен отговор имат 84% от първата група срещу 58% във втората, което още веднъж подчертава значението на радикалната ТуТУР. Честотата на постигане на пълен отговор е стратифицирана и според стадия на болестта – 83% при T2 срещу 63% при T3 и T4. Общата преживяемост на 5-а, 10-а и 15-а година е съотв. 57%, 39% и 25%. Авторите отчитат, че кохортите, лекувани в периода 2005-2013 г. се характеризират с по-висока ОП на 5-а година спрямо тези, лекувани в периода 1986-1995 г. (75% срещу 53%). В същия времеви план честотата на приложение на СЦЕ спада от 42% до 16%. Тези данни подчертават напредъка по отношение на техниката за провеждане на ТуТУР и прогреса в прилагането на химио-лъчелечение.

Опитът на групата на Университета на Ерланген се базира на 415 пациента и протоколът включва ТуТУР, последван от ХТ с *cisplatin* и *5-fluorouracil*, и ЛЛ в областта на малък таз в доза 45-54 Gy.³¹ Отговорът се оценява шест до осем седмици след края на индукционния протокол чрез цистоскопия. Групата отчита пълен отговор при 72% от пациентите, 5-годишната преживяемост е 51%, 10-годишната е 31%, а пикочният мехур е съхранен на 5-а година при 42%.

Тетрамодална терапия. Представлява относително нова концепция за лечение на МИКПМ, състояща се в провеждане на ТуТУР, последвана от описаните вече модели на химиолечение и завършваща с парциална цистектомия, със или без лимфна ди-

секция. През 2019 г. *Kijima et al.* публикуват резултати от проспективно проучване на ефективността от тетрамодална терапия върху 154 пациенти с МИКПМ в стадий T2-T3N0M0.³² Показателят КСП на 5-а година е 93%, ОП – 91%, честотата на рецидив е 18%, като в едва 4% от случаите се диагностицира инвазивен карцином.

Оценка на качество на живот (КНЖ)

Основна задача на ТСПМ е постигане на по-високо КНЖ на пациента, което е възможно при органосъхраняване. В обобщени резултати от MGN съхранение на пикочния мехур е възможно в до 70% от случаите.³⁰ Шест, 18 и 36 месеца след завършване на ТМТ-протокола съответно 43%, 57% и 29% от пациентите съобщават за задоволителна функция на пикочния мехур. Друго проучване сравнява КНЖ при пациенти с МИКПМ в стадий T2-T4, при които е проведена ТМТ срещу РЦЕ.³³ Пациентите от първата група демонстрират по-високо КНЖ с 9.7 точки (по 100-бална система), както и по-висок резултат по отношение на физическо, емоционално, социално и когнитивно функциониране.

Заклучение

Различните модели за ТСПМ при МИКПМ предоставят възможност за значително подобрене на КНЖ при сравними ОП и КСП спрямо стандартното лечение чрез РЦЕ, което вероятно ще е причина за все по-широкото им приложение в практиката. Подходящите за ТСПМ пациенти трябва да отговарят на строги критерии, за да могат да се постигнат задоволителни резултати. Освен това, следва да се подчертае, че дори при максимално стриктна селекция на пациенти не може да се гарантира терапевтичен успех и съществува риск от прогресия на болестта и необходимост от провеж-

гане на СЦЕ със всички последващи рискове и усложнения. Изчерпателното и пълно информирание на пациента за предимствата и рисковете на ТСПМ е от първостепенна важност за добрата медицинска практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crocetti E. Epidemiology of bladder cancer in Europe, 2016. Centre for Parliamentary Studies, 2016
2. Wein AJ, Louis R, Kavoussi MD, et al. Campbell-Walsh urology. WB Saunders Co; Philadelphia: 2011. [Google Scholar]
3. Ro JY, Staerke GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-453
4. Witjes JA (Chair), H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer, EAU Guidelines 2019
5. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE. *Volkmer BG Urology* 2007; 69 (Suppl. 1): 17-49
6. Hamad J, McCloskey H, Milowsky MI, et al. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: A comprehensive review. *Int Braz J Urol* 2020; 46: 169-184
7. Keegan KA, Resnick MJ, Clark PE. Multimodal therapies for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Opin Oncol* 2012; 24 (3): 278-283
8. Rene NJ, Cury FB, Souhami L. Conservative treatment of invasive bladder cancer. *Curr Oncol* 2009; 16 (4): 36-47
9. Morana GW, Li G, Robins DJ, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of chemotherapy with transurethral resection of bladder tumors as definitive therapy for muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017; 3 (4): 245-258
10. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 1240-1267
11. Prout GR, Wesley MN, Yancik R, et al. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients. *Cancer* 2005; 104 (8): 1638-1647

12. Milner WA. The role of conservative surgery in the treatment of bladder tumours. *Br J Urol* 1954; 26: 375-386
13. Henry K, Miller J, Mori M, et al. Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. *J Urol* 1988; 140: 964-967
14. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 89-93
15. Fosså SD, Odegaard A, Kaalhus O. Partial cystectomy followed by postoperative irradiation in treatment of bladder carcinoma (P2/P3). *Eur Urol* 1981; 7: 150-156
16. Schoborg TW, Sapolsky JL, Lewis CW Jr. Carcinoma of the bladder treated by segmental resection. *J Urol* 1979; 122: 473-475
17. Lindahl F, Jørgensen D, Egvad K. Partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 125-129
18. Faysal MH, Freiha FS. Evaluation of partial cystectomy for carcinoma of bladder. *Urology* 1979; 14: 352-356
19. Fossa SD, Aass N, Ous S, et al. Survival after curative treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Acta Oncol* 1996; 35 (Suppl 8): 59-65
20. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007; 25: 303-309
21. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 267-277
22. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986; 7: 299-310
23. Thomas DJ, Roberts JT, Hall RR, Reading J. Radical transurethral resection and chemotherapy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a long-term follow-up. *BJU Int* 1999; 83: 432-437
24. Solsona E, Climent MA, Iborra I, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: longterm follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol* 2009; 55: 911-919
25. Moran GW, Li G, Robins DJ, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of chemotherapy with transurethral resection of bladder tumors as definitive therapy for muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017; 3: 245-258
26. 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: 120-137
27. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-790
28. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-FU followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 2000; 5: 471-476
29. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003; 97 (Suppl. 8): 2115-2119
30. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Uro* 2017; 71: 952-960
31. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-3071
32. Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int* 2019; 124: 242-250
33. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of life in long-term survivors of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 1028-1036

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

**СИСТЕМНИ ПЕРИОПЕРАТИВНИ СТРАТЕГИИ
ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ
НА ГОРЕН УРИНАРЕН ТРАКТ**

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

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов, София

СИСТЕМНИ ПЕРИОПЕРАТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ НА ГОРЕН УРИНАРЕН ТРАКТ

д-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов, София

ОБЗОР

Уротелният карцином на горен уринарен тракт (УКГУТ) е сравнително рядко срещана урологична злокачествена болест, за която през последните няколко десетилетия няма значително подобрене в преживяемост. Това подчертава необходимост от оптимално мултимодално лечение. Рисковите фактори, свързани с УКГУТ, са подобни на уротелен карцином на пикочен мехур (тютюнопушене и различни професионални експозиции), но съществуват други, специфични за УКГУТ фактори, които клиничният лекар трябва да знае. Оптималното лечение на УКГУТ включва твърдо разбиране за епидемиологичните фактори и доказаните към момента молекулярни пътища. Периперативната имунотерапия и химиотерапия могат да се считат за метод с доказан ефект и място в ежедневната клинична практика.

Увод

Уротелният карцином на горен уринарен тракт (УКГУТ) е сравнително рядко срещана урологична злокачествена болест, за която през последните няколко десетилетия няма значително подобрене в преживяемост, подчертавайки необходимост от оптимално мултимодално лечение. По правило УКГУТ е от същия хистологичен тип, както този на долни пикочни пътища, но е установено, че има различни фенотипни и генотипни (генетични и епигенетични) различия, които са накарали клиницистите да ги определят като „разнояйчни близнаци“. ¹ Той следва различна естествена история от

карцинома на пикочен мехур (КПМ) и често показва по-висока честота на локална инвазия. ²

Епидемиологични фактори

Прогнозната годишна заболяемост в западните страни е около 2 на 100000 жители. ³ От друга страна, УКГУТ е три пъти по-чест при мъже, отколкото при жени и има пикова честота във възраст 70-90 години. Около 1.6% от УКГУТ-и са двустранни и са свързани с диагноза КПМ преди или след диагностика в 80% от случаите. ⁴ Уротелните карциноми бърбечно легенче са два пъти по-често срещани от тези, открити в уретера. Около 60% от УКГУТ е инвазивен

($\geq pT2$) при диагностициране, за разлика от 15-25% за КПМ⁵, а около 7% от пациентите са с метастатична болест⁶.

Рисковите фактори, свързани с УКГУТ, са подобни на КПМ, като тютюнопушене и различни професионални експозиции на канцерогенни ароматни амини, вкл. бензидин и бета-нафтален.³ Въпреки това, има други рискови фактори, специфични за УКГУТ, които клиничният лекар трябва да знае.

Арсен. Съобщава се за необичайно висока честота на УКГУТ в югозападния крайбрежен регион на Тайван, а заразената с арсен вода е постулирана като причина за това разпространение.^{7,8} Този регион има 1:2 съотношение мъже:жени, за разлика от преобладаването на мъжете в световен мащаб.

Балканска ендемична и китайска билкова нефропатия. Това са подобни заболявания, свързани с УКГУТ.⁹ Балканската ендемична нефропатия се среща при хора, живеещи в балкански страни (България, Хърватия, Гърция, Румъния и Сърбия) и в този регион уротелните тумори представляват почти 50% от всички бъбречни тумори.¹⁰ Той е фамилен, но не наследствен, което предполага причина от околната среда и се смята, че се дължи на хранително излагане на аристорохинова киселина (АА). Последната се получава от аристорохични растения (*fangchi* и *clematis*) и е мощен канцероген, който причинява мутиране на кодон 139 от ген *p53*, водещ до УКГУТ. В бъбречната кора се отлагат адуrolактам-ДНК-адукти, което може да обясни защо нефропатия, свързана с АА, увеличава честотата на УКГУТ, а не на КПМ. Свързаният с АА УКГУТ е по-често нискостепенен, множествен и двустранен, в сравнение с несвързания с АА. Китайската билкова нефропатия причинява прогресираща бъбречна фиброза, водеща до УКГУТ.

Наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC, синдром на Lynch). Той е

автозомно-доминантна генетична мутация, която уврежда възстановяването на ДНК-несъответствия, свързано с висок риск от карцином на дебело черво, ендометриум, яйчници, стомах и уротелен карцином, особено този на горния тракт. Според *Koornstra et al.* пациенти с това състояние имат приблизително 22-кратен повишен относителен риск от развитие на УКГУТ.¹¹ Това доведе до създаване на експертни насоки, препоръчващи пациент с УКГУТ, идентифициран с висок риск за синдром на *Lynch*, да бъде подложен на ДНК-секвениране с последваща генетична консултация.

Молекулярни пътища при уротелен карцином на горен уринарен тракт

Разбирането за молекулярния пейзаж на УКГУТ е оскъдно и често се екстраполира от КПМ. Съществуват обаче ясно изразени епидемиологични и клиникопатологични различия между двата тумора, предполагащи различни генетични фенотипове.¹² Наскоро *Sfakianos et al.* използваха персонализиран NGS-тест за идентифициране на соматични мутации и промени в броя на копията на 300 гена, свързани с рак в туморна и зародишна ДНК от пациенти с УКГУТ ($n = 83$) и КПМ ($n = 102$).¹³ Авторите установяват, че спектърът на мутирани гени е сходен, но честотата на изменение в *FGFR3*, *HRAS*, *TP53* и *RBI* е различна. При високостепенен УКГУТ има по-чести мутации при *FGFR3* и *HRAS* и по-малко в *TP53* и *RBI*, в сравнение с високостепенен КПМ. Авторите успяват да разделят УКГУТ на 4 подтипа въз основа на експресия на РНК и техните уникални клинични представяния. Клъстер 1 няма *PIK3CA*-мутации, по-често се среща при непущачи, има по-висока честота на високостепенни мускул-неинвазивни тумори и висока честота на рецидиви,

но благоприятна преживяемост. Клъстер 2 има 100% *FGFR3*-мутации, по-нискокостепенна мускул-неинвазираща болест и няма рецидиви на пикочен мехур. Клъстер 3 има 100% *FGFR3*-мутации, 71% – *PIK3CA*-мутация, без *TP53*-мутации; характеризира се с голям брой пушачи и рецидиви; всички тумори са мускул-неинвазиращи. Клъстер 4 има *KMT2D*- (62.5%), *FGFR3*- (50%) и *TP53*-мутация (50%), но няма *PIK3CA*-мутации; налице са по-голям брой високостепенна мускул-инвазираща болест, пушачи, карцином *in situ* и по-кратка преживяемост. Интересно е, че нивата на експресия на *CTLA4*, *CD274* (*PDL1*) и *PDCD1* (*PD1*) мРНК са регулирани от клъстер 4, което характеризира клинично най-агресивната болест. Тези три гена на чекпойнт-инхибиция наскоро се оказаха ефективни мишени за имунотерапия при различни видове рак.

Настоящото изложение анализира и дискутира възможностите на периперативната лекарствена терапия УКГУТ.

Неоагювантната химиотерапия (НАХТ)

Химиотерапия за УКГУТ преди радикална нефроуретеректомия (РНУЕ) има смисъл поради наличие на два бърека по време на предоперативната системна терапия. При хронично бъбречно заболяване индуцираната от хирургия загуба на един бъбрек (чрез РНУЕ) може да направи пациента неподходящ за по-нататъшна системна терапия. Постигането на патологичен отговор дава също така важна прогностична информация и е обобщено в ретроспективни проучвания за точно прогнозиране на преживяемост.¹⁴ Повечето проучвания са платина-базирани (*cisplatin* или *carboplatin*) режими¹⁵, въпреки че схемите на базата на *carboplatin* се смятат за по-ниско ефективни и допринасят за забавяне на хирургичното лечение. Метаанализ от 2014 г. включва две проучвания, показва-

щи полза от 48% в намаление на риска от смърт.¹⁶ Актуализация през 2019 г. показва общо четири ретроспективни проучвания с 318 пациенти. В сравнение с контролите, НАХТ подобрява обща преживяемост (ОП), карцином-специфична преживяемост (КСП) и преживяемост без прогресия (ПБП) съответно с 57% (95%CI 0.25-0.73; $p = 0.002$), 59% (95%CI 0.27-0.57; $p < 0.00001$) и 45% (95%CI 0.50-0.60; $p < 0.00001$). Абсолютните увеличения на ОП, КСП и ПБП са съответно 11%, 18% и 13%. Показателят HR за ефект от НАХТ върху повлияване на тумора е 0.21 (95%CI 0.09-0.60; $p = 0.004$). Това показва, че пациенти, получаващи НАХТ, имат 4.76 пъти по-голяма вероятност за патологичен стадий N0 срещу контролна група със самостоятелна хирургия.¹⁷

Проспективните данни за НАХТ са оскъдни. На Табл. 1 са показани провеждащи се фаза II и III изпитвания за оценка на ефикасност на НАХТ при УКГУТ. Едното изпитване с *gemcitabine/cisplatin* е прекратено (NCT01663285). Друго фаза II проучване на ECOG-ACRIN 8141 (NCT02412670) е представено на годишната среща на AUA 2018 и показва пълен патологичен отговор от 14% (4/29).^{18, 19} В трето фаза III едноравно мултицентрово проспективно проучване (NCT01261728), съобщено на AUA 2019²⁰ всички 53 пациенти са с високостепенен УКГУТ и/или със стадий cT2-4a от образна диагностика и положителна селективна цитология без метастази, добра бъбречна функция ($CrCl \geq 55$ mL/min) и добро общо състояние (Karnofsky PS $\geq 70\%$). Тези получават 12-седмична комбинирана НАХТ с *gemcitabine/cisplatin*, прилагана на всеки 21 дни (x 4 цикъла) преди РНУЕ или дистална уретеректомия. Всички пациенти са подложени на ипсилатерална радикална тазова лимфна дисекция (РТАД). Основна крайна цел е степен на патологичен отговор определен като $\leq pT1N0$, постигнат в 60% (n

= 32; 95%CI 47-75). От 21 пациенти (40%), които не са отговорили, 5 са с болест pT2, 9 са с pT3 и 7 са с pT_{всяко} N+. Нито един пациент не е прогресирал преди операция (0%), но съществуват опасения, че „забавянето“ на окончателно хирургично лечение може да доведе до прогресия. При средно проследяване от 2.6 години 2-годишната ПБП е 76% (95%CI 64-90) и 2-годишната ОП е 89% (95%CI 80-100). Резултатите са забележителни, като се има предвид, че 2-годишната преживяемост на високорисков УКГУТ е около 68% при пациенти със самостоятелно оперативно лечение.²¹

двяване от 2.6 години 2-годишната ПБП е 76% (95%CI 64-90) и 2-годишната ОП е 89% (95%CI 80-100). Резултатите са забележителни, като се има предвид, че 2-годишната преживяемост на високорисков УКГУТ е около 68% при пациенти със самостоятелно оперативно лечение.²¹

Таблица 1. Проучвания за неоадювантна химиотерапия при уротелен карцином на горен уринарен тракт

Фаза	Страна	Популация	Клинично проучване	Резултати	Схеми НАХТ	Хирургия	Междинни резултати
III	China	Хистологично потвърден високостепенен УКГУТ и или рентгенографски стадий T2-T4aN0/ХМ0 Положителна селективна цитология на урината или високостепенен съпътстващ тумор на пикочен мехур	NCT02876861	DFS ORR OS Токсичност	<i>Gemcitabin/ Cisplatin</i>	Нефроуретеректомия с улсилатерално изрязване на маншет или дистална уретеректомия	Не (очаквано завършване август 2020 г.)
II	USA	Липса на високостепенен карцином (< pT2) Липса на микрометастази в лимфни възли (N0) В крайния патологичен препарат от нефроуретеректомия PFS OS	NCT02412670	pCR степен RFS CSS Време без КПМ	MVAC (<i>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin</i>) <i>Gemcitabine Cisplatin</i>	Нефроуретеректомия и лимфна дисекция	Представени на AUA 2018 Процент на pCR 4/29 (14%)
II	USA	Липса на високостепенен карцином (< pT2) Липса на микрометастази в лимфни възли (N0) В крайния патологичен препарат от нефроуретеректомия PFS OS	NCT01261728		<i>Gemcitabine/ Cisplatin</i>	Не	Представена на AUA 2019 По-голямата част от пациентите (40/48; 85%) получават всички 4 цикъла на GC Средно проследяване 2.6 год. 6 починали от болестта 2-год. преживяемост – 89% (95%CI 79%, > 99%) Пациенти с патологичен отговор имат подобрена преживяемост срещу тези, които не са отговорили (2-год. преживяемост – 100% срещу 74%, p = 0.02)

Адьювантна химиотерапия (АХТ)

Този подход има предимство с точно патологично стадирание от проведена РНУЕ ± лимфна дисекция и по този начин предотвратява свръхлечение при неинвазивна болест. През 2014 г. *Leow et al.* публикуват метаанализ на ретроспективни проучвания, които установяват полза за ОП в 57% (HR 0.43; 95%CI 0.21-0.89, $p = 0.023$) и полза за преживяемост без болест (ПББ) в 51% (HR 0.49; 95%CI 0.24-0.99, $p = 0.048$) при пациенти, които са получили АХТ на база на *cisplatin* в сравнение със самостоятелна РНУЕ.¹⁶ На Табл. 2 са представени проведени изпитвания за оценка на ефикасност на НАХТ за УКГУТ.

Seisen et al. представят голямо обсервационно проучване ($n = 3253$), потвърждаващо цялостна полза за преживяемост при пациенти с рТ3/Т4 и/или рN+ след УКГУТ в реални условия с HR 0.77 (95%CI 0.68-0.88, $p < 0.001$).²² Впоследствие резултати от мултицентрово рандомизирано клинично проучване ROUT установява, че АХТ след РНУЕ осигурява полза за ПББ от 51% (HR 0.49; 95%CI 0.30-0.79, $p = 0.003$) в сравнение със самостоятелна хирургия, с благоприятен профил на токсичност.²³ Тези резултати са с твърди доказателства и подкрепят ролята на АХТ при лечение на високорисков и/или локално авансирал УКГУТ. В бъдеще няколко продължаващи проучвания могат да хвърлят светлина върху това как може да се оптимизира терапията на пациенти с УКГУТ. В момента Европейската група

Таблица 2. Проучвания за адьювантна химиотерапия при уротелен карцином на горен уринарен тракт

Проучване	Година	ОП		ПББ		Специфична преживяемост	
		HR (95%CI)	p value	HR (95%CI)	p value	HR (95%CI)	p value
<i>Проучвания с cisplatin-базирана АХТ</i>							
<i>Soga</i>	2008	0.76 (0.09–6.8)	0.81	–	–	–	–
<i>Kwak</i>	2006	0.11 (0.02–0.53)	0.01	0.66 (0.19–2.27)	0.51	–	–
<i>Suzuki</i>	2004	0.60 (0.25–1.45)	0.26	0.42 (0.18–1.00)	0.05	–	–
<i>Kim</i>	2013	–	–	–	–	0.52 (0.17–1.82)	0.21
<i>Lee</i>	2006	–	–	–	–	0.81 (0.18–3.65) ^y	0.78
<i>Други проучвания, не-платина-базирана АХТ</i>							
UTUC Collaboration	2009	1.06 (0.80–1.40)	0.69	–	–	1.26 (0.93–1.71)	0.13
Canadian	2013	0.70 (0.29–1.66)	0.41	–	–	0.78 (0.40–1.50)	0.45
Japanese	2012	–	–	–	–	0.21 (0.06–0.66)	0.01
French	2011	–	–	–	–	1.14 (0.42–3.13) [§]	0.80

по онкологични заболявания набира пациенти в проучване URANUS, което има за цел да проучи възможността за лечение на базата на ганни от реалния свят в различни европейски страни. Изследователите имат за цел да определят категорията пациенти, подходящи да получат *cisplatin*-базирана НАХТ или АХТ, както и съотношението и клиничните резултати при случаи с лоши прогностични фактори (PS и бъбречна функция), които получават само стандартно лечение – РНУЕ. Вторичните цели включват ПБП, ДП и КСП (NCT02969083).

Комбинирана периперативна системна терапия

Предклинични доказателства предполагат, че може да има синергизъм между химиотерапия и имунотерапия поради ефект на *gemcitabine* върху Т-регулаторните клетки и миелоидните супресорни клетки и способността на *cisplatin* да увеличава CD8-медиураната смърт на ракови клетки.²⁴ Множество

фаза II проучвания комбинират *gemcitabine* и *cisplatin* с PD1/PD-L1-инхибитор при пациенти с мускул-инвазирац КПМ (Табл. 3). Тези еднорамови проучвания се сравняват с исторически проучвания за *cisplatin*-базирана НХТ, използвайки за основна крайна цел патологичен отговор при цистектомия.²⁵

Периоперативна системна имунотерапия

През последните години CTLA4- и PD1/PD-L1-инхибиторите са широко изследвани поради благоприятни обективни степени на отговор в сравнение със стандартната химиотерапия. *Ipilimumab*, насочен към цитотоксичен Т-лимфоцитен асоцииран протеин 4 (CTLA4), е тестван в неоадювантен план при 12 пациенти с уротелен карцином cT1-2 N0 в два дозови режима.²⁶ Това изпитване показва, че *Ipilimumab* може да се прилага безопасно като неоадювантна терапия (НАТ) в доза 3 mg/kg (доза 10 mg/kg е свързана със забавянето на времето до операцията). Понастоящем продължават множество неоадювантни изпитвания с PD1- и PD-L1-инхи-

Таблица 3. Проучвания за периперативна системна терапия с PD1/PD-L1-инхибитори плюс цитотоксична химиотерапия

Проучване	Медикамент	Фаза	Брой болни	Болни с УКУТ	Статус	Първична цел	Локация
NCT02365766	<i>Pembrolizumab / gemcitabine / cisplatin</i> (2 рамена)	1b/2	81	Не	Набира	Безопасност и патологично снижение на стадия	Cleveland, OH
NCT02690558	<i>Pembrolizumab / gemcitabine / cisplatin</i>	2	39	Не	Набира	Патологично снижение на стадия	Chapel Hill, NC
NCT03294304	<i>Nivolumab / gemcitabine / cisplatin</i>	2	41	Не	Още не набира	Патологично снижение на стадия	Minneapolis, MN
NCT02989584	<i>Atezolizumab / gemcitabine / cisplatin</i>	2	30	Не	Набира	Патологично снижение на стадия	New York, NY

СИСТЕМНИ ПЕРИОПЕРАТИВНИ СТРАТЕГИИ...

битори (Табл. 4), но към днешна дата няма публикувани данни.²⁵

Въпреки че УКГУТ е представен в проучвания с имунотерапия при метастатични пациенти и имат сравними проценти на отговор с КПМ, съществуващите проучвания за неадекватна имунотерапия включват само уротелни тумори на пикочен мехур. Въпреки че клинично се третира като подобно заболяване, появяващите се доказателства предполагат основни молекулярни

разлики между УКГУТ и КПМ, включително и високи нива на асоцииране с микросателитна нестабилност (MSI).^{27, 28} Всичко това налага спешна нужда от включване на УКГУТ в периперативни имунотерапевтични изследвания при тази група пациенти.

Към днешна дата има 3 текущи клинични проучвания, оценяващи ролята на PD1- и PD-L1-инхибитори при уротелен карцином (Табл. 5). Те са уникални по това, че позволяват включване на пациенти с УКГУТ.

Таблица 4. Проучвания за неадекватна системна терапия с имунни чекпойнт-инхибитори

Номер проучване	Медикамент	Фаза	Брой болни	Болни с УКГУТ	Статус	Първична цел	Локация
Имунни чекпойнт-инхибитор(и)							
NCT03212651	<i>Pembrolizumab</i>	2	40	Не	Набира	Степен на пълен патологичен отговор	Paris, France
NCT02736266	<i>Pembrolizumab</i>	2	90	Не	Набира	Степен на пълен патологичен отговор	Milan, Italy
NCT03319745	<i>Pembrolizumab</i>	2	20	Не	Още не набира	Токсичност	Houston, TX
NCT02662309	<i>Atezolizumab</i>	2	85	Не	Набира	Степен на пълен патологичен отговор и промяна в CD8 и/или CD3 Т-клетки	London, UK
NCT02451423	<i>Atezolizumab</i>	2	42	Не	Набира	Степен на пълен патологичен отговор и промяна в CD31 Т-клетъчен брой/ mm^2	San Francisco, CA
NCT03234153	<i>Durvalumab / tremelimumab</i>	2	68	Не	Още не набира	Степен на пълен патологичен отговор	Berne, Switzerland
NCT02812420	<i>Durvalumab and tremelimumab</i>	2	15	Не	Набира	Токсичност	Houston, TX
NCT02845323	<i>Nivolumab / urelumab</i>	2	44	Не	Набира	CD81 Т-клетъчна плътност	Baltimore, MD

Таблица 5. Адювантни имунотерапевтични проучвания

Проучване	Медикамент	Фаза	Брой болни	Болни с УКГУТ	Статус	Първична цел	Локация
NCT02632409	<i>Nivolumab</i> срещу плацебо	3	640	Да	Набура	ПББ	Мултицентрово
NCT02450331	<i>Atezolizumab</i> срещу наблюдение	3	800	Да	Набура	ПББ	Мултицентрово
NCT03244384	<i>Pembrolizumab</i> срещу наблюдение	3	739	Да	Набура	ПББ и ОП	Мултицентрово

Заклучение

Периоперативната химио- и имунотерапията се използва все повече в клиничната практика. Доказателства от ниво I съществуват за АХТ, но се предпочитат НАХТ, тъй като все още е налице съхранена бъбречна функция преди РНУЕ. Имунотерапията е запазена основно за метастатичен УКГУТ, но в момента се изследва и в периоперативни условия. Оптималното лечение на УКГУТ включва твърдо разбиране за епидемиологичните фактори и доказаните към момента молекулярни пътища. Периоперативната имунотерапия и химиотерапия могат да се считат за метод с доказан ефект и място в ежедневната клинична практика.

ЛИТЕРАТУРА

- Green DA, Rink M, Xylinas E, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol* 2013; 189 (4): 1214-1221
- Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973–2005. *BJU Int* 2011; 107 (7): 1059-1064
- Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma 2018. Eur Assoc Urol Guidelines. 2018 edition. Vol presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018 Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office
- Holmang S, Johansson SL. Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. *Cancer* 2004; 101 (4): 741-747
- 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
- Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017; 35 (3): 379-387
- Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008; 102 (1): 48-54
- Yang MH, Chen KK, Yen CC, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology* 2002; 59 (5): 681-687
- Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med* 2013; 158 (6): 469-477
- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (29): 12129-12134
- Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10 (4): 400-408
- Leow JJ, Chong KT, Chang SL, Bellmunt J. Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management. *ESMO Open* 2016; 1 (6): e000126

13. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015; 68 (6): 970-977
14. Kubota Y, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget* 2017; 8 (60): 101500-101508
15. Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 2018; 4 (6): 946-953
16. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant. *Eur Urol* 2014; 66 (3): 529-541
17. Kim DK, Lee JY, Kim JW, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 59-65
18. Hoffman-Censits JH, Margulis V, Hahn NM, et al. ECOG 8141: a prospective phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery for patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl. 15)
19. Hoffman-Censits J, Puligandla M, Trabulsi E, et al. LBA26 Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extirpative surgery for patients with high grade upper tract urothelial carcinoma (HG UTUC): Results from ecog-acrin 8141. *J Urol* 2018; 199 (4S): e1166-e1167
20. Coleman JA, Wong NC, Sjoberg DD, et al. LBA-17: Late-breaking abstract: multicenter prospective phase II clinical trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma. Chicago, IL: Annual Meeting of American Urological Association 2019
21. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (12): 1545-1552
22. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 852-860
23. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 6): 407
24. Funt SA, Rosenberg JE. Systemic, perioperative management of muscle-invasive bladder cancer and future horizons. Nature reviews. *Clin Oncol* 2017; 14 (4): 221-234
25. Teo MY, Rosenberg JE. Perioperative Immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma. *Urol Clin North AM* 2018; 45 (2): 287-295
26. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (10): 2861-2871
27. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015; 68 (6): 970-977
28. Carlo MI, Zhang L, Mandelker D, et al. Cancer pre-disposing germline mutations in patients (pts) with urothelial cancer (UC) of the renal pelvis (R-P), Perioperative Immunotherapy ureter (U) and bladder (B). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 15): 4510

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

**СЪВРЕМЕННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СЦЕНАРИИ
ПРИ АВАНСИРАЛ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ**

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

д-р Желязко Арабаджиев, гм

Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуга, София

СЪВРЕМЕННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СЦЕНАРИИ ПРИ АВАНСИРАЛ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Желязко Арабаджиев, дм

Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуда, София

ОБЗОР

Уротелният карцином (УК) е често срещана злокачествена болест, която исторически е било трудно да се лекува в напредналите си стадии. Клинично ефективни възможности за лечение на локално авансирал/неоперабилен или метастатичен УК се състоят от платина-базирани цитостатични режими. През изминалите години се наблюдават нови терапевтични опции, като пет нови медикамента за имунотерапия получават одобрение на FDA като първа и втора линия на лечение, както и таргетна терапия и конюгати. В момента се провеждат множество важни клинични изпитвания, които се опитват да отговорят на въпроса как и кога най-правилно да се използват химиотерапия, имунотерапия, таргетна терапия и конюгати при пациенти с локално авансирала/неоперабилна болест. Статията разглежда текущия стандарт на грижа за пациенти с авансирал и метастатичен УК и някои нови направления на изследване.

Увод

Уротелният карцином (УК) е злокачествено новообразувание, произлизащо от няколко първични локализации – пикочен мехур, бъбречно легенче, уретери и уретра. Карциномът на пикочния мехур (КПМ) е най-разпространеното малигнено заболяване от този хистологичен вид, заемащ девето място по честота на диагностициране в световен мащаб сред онкологичните заболявания. Годишно новозаболените са приблизително 550000 нови случая, като приблизително 25% от пациентите са в локално авансирал или метастатичен стадий.¹

Системната химиотерапия е стандартен подход в лечението на пациенти с неоперабилен локално авансирал или метастатичен УК. Въпреки инициалния добър отговор към системна цитостатична терапия, медианата на общата преживяемост (ОП) достига едва 15 месеца.^{2,3} Този резултат превъзхожда очакваната преживяемост за нелекувана метастатична болест от 6 месеца, но резултатите по отношение на петгодишната преживяемост са крайно незадоволителни – приблизително 15%. Тези стойности се променят едва след въвеждане на съвременни терапевтични схеми,

включващи имунотерапия, таргетна терапия и употреба на конюгати в лечението на авансирал УК.^{3,4} Всяка една от изброените групи медикаменти има свое място в последователното лечение с цел подобряване на терапевтичните резултати по отношение на ОП, време до прогресия, продължителност на отговора, честота на обективен отговор, качество на живот и групи.

Първа линия на лечение

Изборът на първа линия лечение е от съществено значение предвид очаквания най-добър отговор в този стадий на лечение. В настоящите стандарти за авансирал/метастатичен УК се използват платина-базирани цитостатични режими и имунотерапия при пациенти с положителен скор за PD-L1. Определящо за избор на най-ефективна първа линия се основава на няколко клинични критерии: възраст, общо състояние, коморбидност, органна функция. За употреба на имунотерапия, освен наличие на позитивен PD-L1-скор, се оценява наличие на аутоимунни заболявания, предходна употребата на имуномодулатори, трансплантация на органи, налични инфекциозни заболявания. Всички тези критерии са с цел подразделяне на пациентите в групи, спрямо които да се определи най-подходящ терапевтичен режим на първа линия системна терапия.

Цитотоксична терапия. В настоящите стандарти платина-базираните терапевтични режими са първи избор при липса на контраиндикации за това лечение. Оценката се осъществява спрямо риска от изразена токсичност и общо състояние на пациента. Използват се няколко критерии⁵:

- ECOG PS 2 или по-висок
- Креатининов клирънс < 60 mL/min
- Аудиометрично регистрирано намаление на слуха от 25 dB

- Периферна невропатия от 2-ра или по-висока степен
- NYHA III-та или по-висока степен (определящо възможност за обременяване на сърцето от необходимата хиперхидратация при лечение с *cisplatin*)

При пациенти, при които е преценено, че е рискова употребата на *cisplatin* поради коморбидност и гр., е възможна употребата на *carboplatin*-базирани режими.

Основните използвани цитостатични терапевтични режими са:

- Протокол MVAC и ddMVAC [в комбинация с колонистимулиращ фактор (G-CSF)] (*methotrexate, vinblastine, doxorubicin* и *cisplatin*) е стандартната първа линия на лечение за авансирал УК. В подкрепа на това са резултатите от рандомизирани клинични изпитвания, демонстриращи подобрена преживяемост. При мултицентрично проучване, включващо 269 пациенти с авансирал УК, рандомизирани в две рамена, съответно лечение с MVAC или монотерапия с *cisplatin*, резултатите са: обективна степен на отговор (ОСО) – 39% срещу 12%, преживяемост без прогресия (ПБП) – 10% срещу 4 месеца, ОП – 13% срещу 8 месеца.^{6,7} Основен лимитиращ аспект на този терапевтичен режим е изразената токсичност – често срещани са миелосупресия, фебрилна неутропения, сепсис, мукозити, гадене и емеzis.⁸ Употребата на G-CSF при този терапевтичен режим може съществено да редуцира някои от описаните токсичности, най-вече миелосупресия и мукозити.⁹ Предвид факта, че УК се среща главно при болни в напреднала възраст и с коморбидност, този терапевтичен режим е избор на лечение при добра пациентска селекция.
- Протокол GC (*gemcitabine* и *cisplatin*) има сходна ефективност и по-добър токсикологичен профил спрямо MVAC, което е

демонстрирано във фаза III клинично изпитване с 405 пациенти, рандомизирани да получават GC или MVAC, с окончателни резултати: ОСО – 49% срещу 46%, ПБП – 7 месеца и в двете рамена, ОП – 14 срещу 15 месеца, 5-годишна преживяемост – 13 срещу 15 %². Цитираните резултати в съчетание с по-ниската токсичност определят този терапевтичен режим като стандартен избор за Iа линия на лечение.

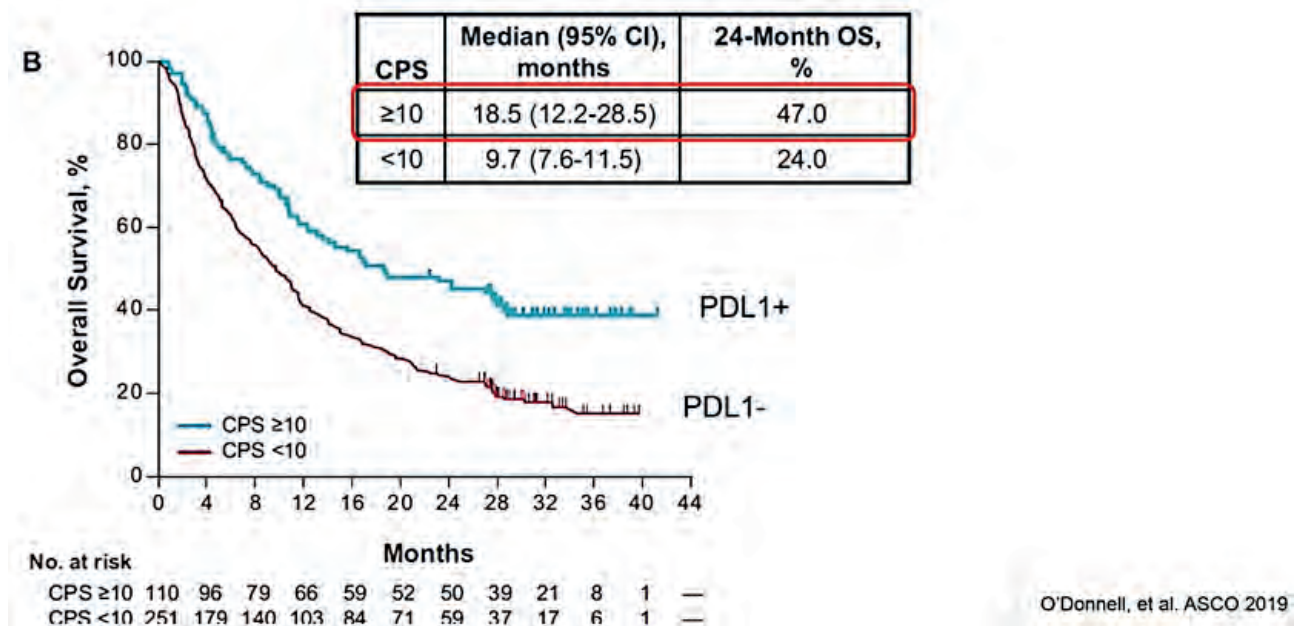
● Протокол PGC (*paclitaxel*, *gemcitabine* и *cisplatin*) е друг терапевтичен режим с доказана ефективност. В клинично изпитване EORTC 30987, включващо 626 пациенти (81% с КПМ), болните са рандомизирани в две рамена, съотв. получаващи GC или PGC за 6 цикъла. Резултати от проучването показват: ОСО – 56% срещу 44% ($p = 0.003$), ПБП – 8.3 срещу 7.6 месеца (HR 0.87; 95%CI 0.74-1.03), ОП – 16 срещу 13 месеца (HR 0.85; 95%CI 0.72-1.02), увеличена токсичност, но намаление в честотата на нежелани събития *степен 3/4*.¹⁰ С тези резултати терапевтичният режим се позиционира като подходящ избор за първа линия на лечение на авансирал УК, особено при първичен произход от пикочен мехур.

Carboplatin-базираните режими са терапевтична опция при пациенти, които са оценени като платина-подходящи, но имат нарушена бъбречна функция (GFR < 60, но > 30 mL/min). Едно от проучванията, демонстриращо ефективност, е EORTC 30986, включващо 238 химионаивни пациенти с нарушена бъбречна функция и/или влошен ECOG PS. Пациентите са рандомизирани в две рамена, съотв. получаващи *carboplatin* и *gemcitabine*, или *methotrexate*, *carboplatin*, *vinblastine*. Резултатите демонстрират ОСО – 41% срещу 30%, ОП – 9 срещу 8 месеца (HR 0.94; 95%CI 0.72-1.22), ПБП – 6 срещу 4 месеца (HR 1.04; 95%CI 0.80-1.35), по-малка честота на токсичност *степен 3/4*,

но увеличен *risk* от тромбозитопения.¹¹ Резултатите са в подкрепа на еквивалентност с двата терапевтични режима, при по-добър токсичен профил при *carboplatin* и *gemcitabine*. Това подкрепя употребата му при пациенти с нарушена бъбречна функция и влошен ECOG PS, особено в случаи, при които е налице високообемна и симптоматична болест и се цели бърз терапевтичен отговор.

Имунотерапия. Дълго време в лечението на УК имаше недостиг на терапевтични опции извън химиотерапия, особено при пациенти, оценени като неподходящи за приложение на платина-базиран терапевтичен режим на първа линия. Това се промени след навлизане на имунотерапията, където одобрени за първа линия са чекпойнт инхибиторите *pembrolizumab* (*Keytruda*) и *atezolizumab* (*Tecentriq*). Системната имунотерапия с тези два медикамента е средство на избор при пациенти, неподходящи за приложение на платина-съдържащи терапевтични режими, с авансирал УК и налична PD-L1-експресия, оценена с валидирани методи.

● *Pembrolizumab*. Клинично изпитване KEYNOTE-052 е фаза II изпитване, включващо 370 пациенти с авансирал УК, неподходящи за лечение с платина-базиран терапевтичен режим, при които е приложен *pembrolizumab* – 200 mg фиксирана доза на 3-седмичен интервал за период до 2 години. Средната възраст на включените пациенти е 74 години, като 29% са на възраст над 80 години. Около 21% от пациентите са с налични чернодробни метастази, 42% са в ECOG PS 2, а 50% са с нарушена бъбречна функция. Резултатите от проучването демонстрират: ОСО – 29%, от които 7% са с пълен отговор (ПО) и 22% са с частичен отговор (ЧО); ОСО е по-висок при групата с PD-L1 > 10% (*Фиг. 1*), но отговор е наблюдаван и при тези с по-ниска и нулева експресия.¹²



Фигура 1. Обща преживяемост според PD-L1-експресия (KEYNOTE-052)

● *Atezolizumab*. Във фаза II клинично изпитване, включващо 119 пациенти с авансирал УК, неподходящи за платина-базиран терапевтичен режим, е приложено лечение с *atezolizumab* – 1200 mg фиксирана доза на всеки 3 седмици. При средна проследяемост на пациентите от 17 месеца резултатите са: ОСО – 23%, от които 9% са с ПО, и ОП – 16 месеца.¹³ Друго фаза III клинично изпитване, оценяващо ефективност на *atezolizumab*, е IMvigor130, в което се сравнява ефекта от добавяне на *atezolizumab* към химиотерапевтичен режим *gemcitabine* и платина при химионаивни пациенти с метастатичен УК. Пациентите са рандомизирани в 3 рамена, съотв. *atezolizumab* с химиотерапия, монотерапия с *atezolizumab*, плацебо с химиотерапия и са стратифицирани спрямо PD-L1-скор. Наблюдава се аналогична ОСО, ПБП – 8.2 срещу 6.3 месеца, ОП – 16 срещу 13.4 месеца.¹⁴ Наличните данни имат нужда от

допълнителна оценка преди този комбиниран режим да се приеме за стандарт.

Пациенти, оценените като неподходящи за лечение с платина-базиран, комбиниран режим и имунотерапия, могат да се третират с единични цитостатични схеми (*paclitaxel*, *docetaxel*, *gemcitabine*, *vinblastine*, *vinflunine*, *doxorubicine*, *epirubicine*, *methotrexate*, *ifosfamid*), съобразено с общото състояние и коморбидност.^{15, 16}

Втора и последващи линии

През последните години има съществено обогатяване на терапевтичните опции за приложение на втора и последваща линия на лечение при авансирал УК. В терапевтичния арсенал са налични не само използваната години наред химиотерапия, а навлезе употребата и на чекпойт-инхибитори, конюгати и малки таргетни молекули.

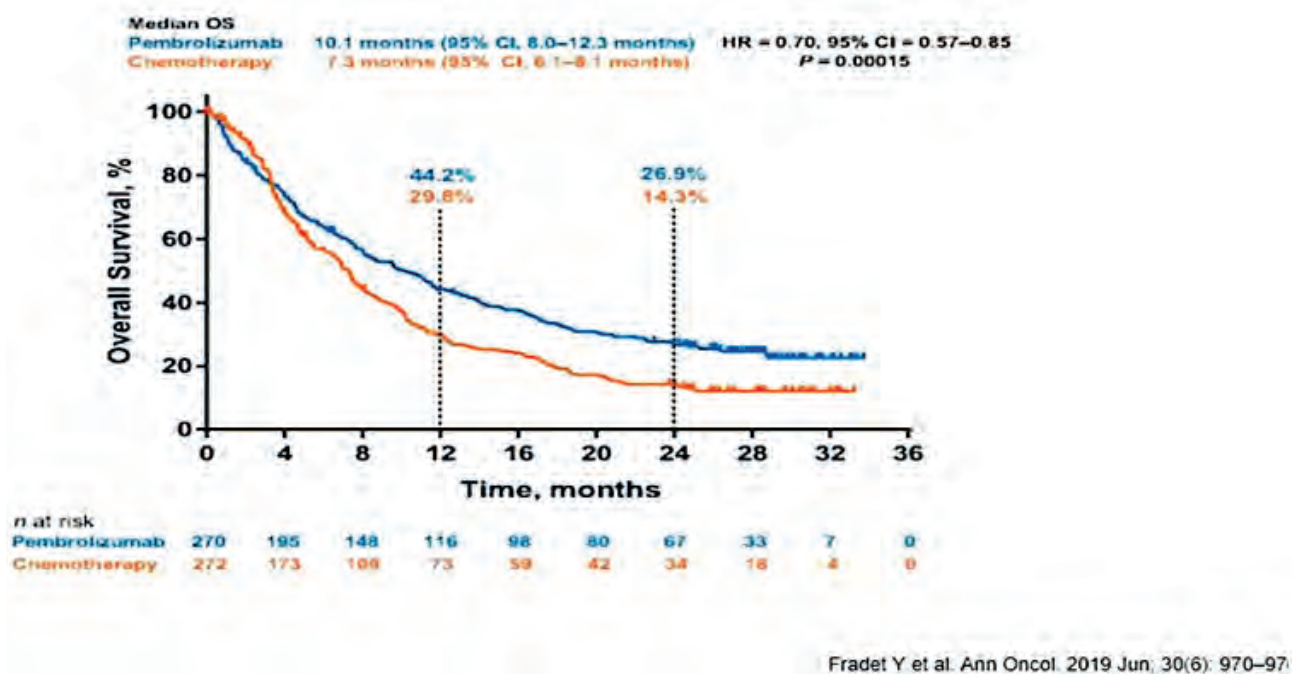
Имунотерапия. За пациенти, преминали първа линия с платина-съдържащ те-

рапевтичен режим, е настоящ стандарт употреба на имунотерапия в лицето на антитела, насочени срещу протеин на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1) или лиганд (PD-L1). Одобрените от FDA антитела, таргетиращи този терапевтичен път, са пет: *pembrolizumab* (*Keytruda*), *nivolumab* (*Opdivo*), *atezolizumab* (*Tecentriq*), *durvalumab* (*Imfinzi*), *avelumab* (*Bavencio*). Назначават се при пациенти с УК, прогресирали след или по време на лечение на платина-базиран режим.

● *Pembrolizumab*. Във фаза III клинично изпитване KEYNOTE 045 са включени 542 пациенти, които са рецидивирали или прогресирали по време на или след платина-съдържащ терапевтичен режим. Те са рандомизирани да получават *pembrolizumab* – 200 mg фиксирана доза на всеки 3 седмици или химиотерапия по избор на изследователя (*paclitaxel*, *docetaxel*, *vinflunine*). Включени са пациенти, независимо от степен на PD-L1-експресия. При проследяване средно от 28 месеца изпитването демонстрира следните резултати¹⁷⁻¹⁹: ОП – 10.1 срещу 7.3 месеца (HR 0.70; 95%CI 0.57-0.85), едногодишна ОП – 44% срещу 30%, двугодишна ОП – 27% срещу 14%, ПБП – 2.1 срещу 3.3 месеца (HR 0.96; 95%CI 0.79-1.16), ОСО – 21% срещу 11%, степен на продължителност на отговора (СПО) > 12 месеца – 68% срещу 35%. Регистрира се намалена честота на токсичност от степен 3/4 в групата с *pembrolizumab* (17% срещу 50%), като токсичността съвпада с тази при други локализации онкологични заболявания. Употребата на *pembrolizumab* като втора линия на лечение удължава ОП при намалена токсичност и подобро качество на живот (КнЖ), сравнено с последващи линии химиотерапия. Заключениета от над двегодишно проследяване в клинично изпитване KEYNOTE 045 демонстрират ОП на втора година от 26.9%

срещу 14.3% – показатели, които до този момент не са наблюдавани в тази група онкологични болести (Фиг. 2).

● *Atezolizumab*. Лекарството е PD-L1-инхибитор, показан за лечение на УК, прогресирал по време на или след платина-съдържащ терапевтичен режим. Индициран е както за метастатичен УК, така и за прогресирали до 12 месеца след адювантна или неoadювантна терапия. Ефективността е доказана първоначално във фаза I/II клинични изпитвания при пациенти, преминали през предходна системна терапия.^{20, 21} Във фаза III клинично изпитване IMvigor 210 са включени 931 пациенти с метастатичен УК, рандомизирани да получават *atezolizumab* – 1200 mg фиксирана доза на всеки 3 седмици или химиотерапия по избор на изследователя (*paclitaxel*, *docetaxel*, *vinflunine*).²² Всички болни са след проведено лечение с платина-базиран режим. По отношение на ОП (първична крайна цел) популацията е разделена на няколко групи: PD-L1 върху тумор-инфилтриращи имунни клетки 2/3, PD-L1 върху тумор-инфилтриращи имунни клетки 1/2/3 и ИТТ популация. При групата пациенти с PD-L1 > 5% не се наблюдава съществено подобрене на ОП (11.1 срещу 10.6 месеца, HR 0.87; 95%CI 0.63-1.21) и ОСО (23% срещу 22%), но има подобрене в СПО в рамото на *atezolizumab* (15.9% срещу 8.3%). Наблюдава се полза по отношение на честотата на отговор както при висока, така и при ниска PD-L1-експресия, в сравнения с рамото на химиотерапия. При изследователски анализ в ИТТ популацията няма разлика в ОСО (13.4% за двете групи), но СПО е по-дълга в рамото с *atezolizumab* (21.7 срещу 7.4 месеца). При преустановяване на данните със средна проследяемост от 17.3 месеца 13.9% от пациентите в рамото с *atezolizumab* остават на лечение в сравнение с 1.9% в рамото с химиотерапия. По отношение на безопасността в ИТТ популацията регистрираната токсичност от степен



Фигура 2. Двегодишна обща преживяемост в KEYNOTE-045

3/4 е по-ниска в рамото с *atezolizumab* спрямо химиотерапия (20% срещу 43%), заедно с честотата на преустановяване на лечение поради токсичност (7% срещу 18%).

● *Nivolumab*. Лекарството е PD-1-инхибитор, показан за лечение на УК, прогресирал по време на или след платина-съдържащ терапевтичен режим. Индициран е както за метастатичен УК, така и за прогресирал до 12 месеца след адювантна или неoadювантна терапия. Може да се прилага във фиксирана доза 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици, одобрено след анализ на фармакокинетика и безопасност.²³ *Nivolumab* демонстрира клинично значима активност във фаза I и II клинични изпитвания при пациенти с предходна платина-базирана системна терапия.^{24, 25} Във фаза II клинично изпитване CheckMate 275 са включени 270 пациенти на лечение с *nivolumab* – 3 mg/kg на всеки 2 седмици.²⁵ Получените резултати демонстрират ОСО – 19.6% (независимо от ниво

на PD-L1-експресия), ОП – 8.7 месеца (6 месеца при PD-L1 < 1 и 11.3 месеца при PD-L1 > 1).

Налице са и клинични изпитвания, оценяващи ефективност на съчетана имунотерапия с *nivolumab* плюс *ipilimumab*, базирайки се на позитивни резултати при други онкологични заболявания. CheckMate 032 е фаза II изпитване, при което 274 пациенти с авансирал УК, прогресирал след платина-базиран терапевтичен режим, са включени в 3 рамена на лечение: *nivolumab* – 3 mg/kg до прогресия, 4 цикъла с *nivolumab* – 3 mg/kg + *ipilimumab* – 1 mg/kg и *nivolumab* – 1 mg/kg + *ipilimumab* – 3 mg/kg, последвано от *nivolumab* в поддържащ режим от 3 mg/kg.²⁶ При комбинация *nivolumab* – 1 mg/kg + *ipilimumab* – 3 mg/kg получените резултати демонстрират ОСО – 38%, ПБП – 4.9 месеца и ОП – 15.3 месеца. При *nivolumab* – 3 mg/kg е отчетена ОСО – 25.6%, ПБП – 2.8 месеца и ОП – 9.9 месеца. При *nivolumab* – 3 mg/kg + *ipilimumab* – 1 mg/kg е регистрирана ОСО – 26.9%, ПБП – 2.6

месеца и ОП – 7.4 месеца. Отговор е наблюдаван при всички терапевтични групи, независимо от PD-L1-експресия. Токсичността от степен 3/4 в съответните групи е наблюдавана при 30.8%, 26.9% и 39.1% (по-честа в комбинирани рамена). Резултатите от това клинично изпитване са в подкрепа на ефективността на *nivolumab* като самостоятелна терапия или в комбинация с *ipilimumab* при пациенти с авансирал УК, прогресирал след платина-базиран терапевтичен режим. Комбинираният режим все още не е одобрен за клинично приложение.

- *Avelumab*. Лекарството е PD-1-инхибитор, индициран за лечение на авансирал УК след прогресия на платинов режим. Индикацията е одобрена след резултати от две фаза I клинични изпитвания с общо 161 пациенти.²⁷ Резултатите демонстрират ОСО – 17% (ПО – 6%; ЧО – 11% при PD-L1 > 1 и 24% при PD-L1 < 14%; СБ – 23%).

- *Durvalumab*. Лекарството е PD-L1-инхибитор, индициран за лечение на УК, прогресирал по време на или след платина-съдържащ терапевтичен режим. Показан е както за метастатичен УК, така и за прогресирал до 12 месеца след адювантна или неoadювантна терапия.²⁸ Във фаза I/II клинично изпитване са включени 191 пациенти на лечение с *durvalumab* – 10 mg/kg на всеки 2 седмици, прогресирали след платина-базирана химиотерапия.²⁹ Пациентите изходно са изследвани за PD-L1-експресия с валидиран метод. Включени са болни с една или повече предходни линии (37%), включително и такива с висцерални метастази (95%), като случаите с чернодробни метастази са 49%. Резултатите от клиничното изпитване са: ОСО – 17.8% (при PD-L1-висок – 28%, при PD-L1-нисък или негативен – 5%) и едногодишна ОП – 55%.

Общ анализ на данните от проучва-

нията за имунотерапия при авансирал платина-рефрактерен УК на втора линия е представено на Табл. 1. (не са налични преки сравнителни изпитвания).

Таргетна терапия. В нейно лице се разкриват нови терапевтични възможности при пациенти с авансирал УК след прогресия на платина-съдържаща химио- и/или имунотерапия. Като прогностични и предиктивни маркери се изучават различни молекулярни аберации с цел използване на туморните молекулярни характеристики за избора на лечение и прогнозиране на резултата от него.

Наличието на генетична промяна в рецептора на фибробластния растежен фактор (FGFR) 3 или 2 прогнозира отговор към FGFR-инхибитора *erdafitinib*. Американската агенция за храна и лекарства (FDA) одобри диагностичен тест, използващ обратна транскрипция на полимеразна верижна реакция (RT-PCR) за оценка на специфични за FGFR геномни промени при авансирал УК. *Erdafitinib* (*Balversa*) е одобрен за лечение на локално авансирал или метастатичен УК с налична FGFR3- или FGFR2-аберация, при пациенти, прогресирали по време на или след платина-съдържащ режим, включително до 12 месеца след адювантна или неoadювантна химиотерапия.^{30, 31} Клинична ефективност е наблюдавана във фаза II клинично изпитване BCL2001, включващо 99 пациенти с локално авансирал или метастатичен УК, носител на FGFR3-генни мутации или FGFR2/FGFR3-генни фузии. Пациентите са с прогресия след поне една линия химиотерапия, включително и такива, прогресирали до 12 месеца след адювантна или неoadювантна терапия.³⁰ Резултатите от изпитването демонстрират: ОСО – 40% (59% в подгрупата с предходна имунотерапия), ПБП – 5.5 месеца и ОП – 13.8 месеца. Най-честа регистрирана токсичност включва клас-специфична хиперфосфатемия (77%), диария (51%), ксеростомия (46%), стоматит (58%), а регистрираната токсичност

Таблица 1. Данни от проучвания за втора линия имуноterapia

	Atezolizumab ^{1,2}	Nivolumab ³	Pembrolizumab ⁴	Avelumab ^{5,6}	Durvalumab ⁷
Phase	Phase II single arm ¹ / Phase III randomized ² (IMvigor 210/211)	Phase II single arm (CheckMate 275)	Phase III randomized (KEYNOTE-045)	Phase Ib (JAVELIN Solid Tumor)	Phase I/II (NCT01693562)
Number of patients	310 ¹ /467 ²	265	270	249 ⁵ 44 ⁶	191
Dosing	1200 mg q3w ^{1,2}	3 mg/kg q2w	200 mg q3w	10 mg/kg q2w	10 mg/kg q2w
ORR	15%; IC2/3 26% ¹ / 13.4%; IC2/3 23% ²	19.6%	21.1%	17% ⁵ 18.2% ⁶	17.8%
Duration of response	84% ongoing at median follow-up of 11.7 months ¹ / 15.9 months ²	77% ongoing at median follow-up of 7.0 months	72% ongoing at median follow-up of 14.1 months	82% ongoing at data cutoff ⁵ / 75% ongoing at data cutoff ⁶	Not reached at data cut
Median OS	7.9 ¹ /11.1 ² months	8.7 months	10.3 months	6.5 ⁵ /13.7 ⁶ months	18.2 months
Median PFS	2.1 months ¹ /NR ²	2.0 months	2.1 months	6.3 ⁵ /11.6 weeks ⁶	1.5 months
Grade 3/4 TRAEs	16% ¹ /20% ²	18%	15% (G3-5)	8% (≥G3) ⁵ /6.8% ⁶	6.8%

1. Rosenberg JE, et al. Lancet 2016;387:1909–1920; 2. Powles T, et al. Lancet 2018;391:748–57; 3. Sharma P, et al. Lancet Oncol 2017;18:312–322; 4. Bellmunt J, et al. N Engl J Med 2017;376:1015–1026; 5. Patel MR, et al. Lancet Oncol 2018;19:51–64; 6. Apolo AB, et al. J Clin Oncol 2017;35:2117–2124; 7. Powles T, et al. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2017.2411

степен ≥ 3 включва хипонатриемия (11%), астения (7%) и stomатит (10%).³² *Erdaftinib* е първата таргетна молекула, одобрена за лечение на УК. Регистрацията е на базата на резултати от фаза II изпитване, налагащо допълнителни проучвания във фаза III, сравняващи ефективност спрямо химиотерапия, имуноterapia и конюгата *enfortumab-vedotin*, заедно с най-правилната последователност на лечение.

Нов клас лекарствени средства се представя в лицето на конюгата *enfortumab-vedotin* (*Padcev*) – антияло, таргетиращо клетъчната адхезионна молекула нектин-4, свързано с микрогубулен инхибитор. Използва се при пациенти с локално авансирал или метастатичен УК, прогресирали на платина-базиран терапевтичен режим и имуноterapia.^{33, 34} Във фаза II клинично изпитване EV-201 са включени 125 пациенти с авансирал или метастатичен УК, лекувани с платина-съдържащ режим и инхибитори на PD-1/PD-L1.³³ Резултатите от проучването са: ОСО – 44%, ПБП – 6 месеца и ОП – 12 месеца. Най-чести странични ефекти са периферна невропатия

(50%), очна токсичност (23%), обрив (48%), хипергликемия (14%). Токсичност от степен ≥ 3 има при периферна невропатия (8%), анемия (7%) и гадене (6%). *Enfortumab-vedotin* е регистриран на базата на фаза II клинично изпитване, налагащо необходимостта от допълнителни проучвания.

Клинично изпитване, предизвикващо интерес, е EV-103 – комбинация от чекпойнт-инхибитора *pembrolizumab* и конюгата *enfortumab-vedotin* при локално авансирал или метастатичен УК. Пациентите са с предварително определена PD-L1-експресия. При тази комбинация се наблюдава най-висока ОСО – 93%, което дава нова насока в терапевтичното мислене. Комбинацията все още не е одобрена за употреба в клиничната практика.

Друг представител на конюгатите, одобрен от FDA за лечение на авансирал УК след прогресия на платина-базиран режим и имуноterapia, е *sacituzumab govitecan* (*Trodelyu*). Медикаментът комбинира антияло към антигена Троп-2 и освобождава SN-38 (активен метаболит на цитостатика *irinotecan*) директно в раковите клетки и в туморната

микросреда. Тгор-2 е трансмембранен гликопротеин с висока експресия в УК.³⁵ Всl фаза II клинично изпитване TROPHY-U-01 са включени 140 пациенти с цел оценка на противотуморния отговор и безопасност на *sacituzumab govitecan*.³⁶ В проучването е достигнато до ОСО – 29%. Регистрираните нежелани лекарствени реакции са неутропения (66%), анемия (34%), диария (57%), умора (54%), гадене (43%) и алоpecia (74%). Токсичност от степен ≥ 3 е неутропения (55%).

Възможността за осъществяване на молекулярен анализ на онкологичните болести с помощта на различни платформи води до идентифициране на генетични и епигенетични алтерации, даващи възможност за таргетиране от медуакменти, одобрени за други туморни локализации. Проучвани при авансирал УК са мутации в тирозин-киназните рецептори (*RAS/RAF/PI3K/AKT/mTOR*-пътница³⁷, регулатори на клетъчния цикъл (преминаване от G1 в S-фаза), като p53 и RB1, делеции в *PTEN*, амплификации в *MDM2*, *CCND1* и *FGFR1*. Всеки един от тези таргети е проучван в областта на УК с цел обогатяване на терапевтичните възможности и подобряване на преживяемостта.

Заклучение

Съвременните терапевтични сценарии за лечение на авансирал УК са обогатени след навлизане на имунотерапия, таргетната терапия и конюгати. Незаменяемо е мястото на цитостатичната терапия в лицето на платина-базираните режими, настоящ стандарт на първа линия на лечение при подходящи пациенти. Правилният подбор на пациенти и подредбата на наличните терапевтични избори са в основата на добрия терапевтичен отговор и контрол на болестта. Добър съюзник е и включване в клинични изпитвания на нови таргетни молекули, които в бъдеще биха обогатили и прецизирали допълнително терапевтичните варианти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richters A, Aben KKH, Kiemeny LA. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol* 2019; doi: 10.1007/s00345-019-02984-4
2. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
3. Von Der Maase H, Sengelov L, Roberts JT. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; doi: 10.1200/JCO.2005.07.757
4. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1980; doi: 10.1016/0090-4295(80)90067-9
5. Galsky M, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer 'Unfit' for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; doi: 10.1200/JCO.2011.34.8433
6. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; doi: 10.1200/JCO.1992.10.7.1066
7. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; doi: 10.1200/JCO.1990.8.6.1050.
8. Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly J, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital Experience. *J. Urol.* 1989; doi:10.1016/S0022-5347(17)38733-5.
9. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988; doi: 10.1056/NEJM198806023182202

10. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/ cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol* 2012; doi: 10.1200/JCO.2011.38.6979
11. De Santis M, Bellmunt J, Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; doi: 10.1200/JCO.2011.37.3571
12. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
13. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
14. Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, et al. IMvigor130: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 2019; doi: 10.1093/annonc/mdz394.047
15. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS. et al. Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; doi: 10.1200/JCO.1997.15.12.3441
16. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853
17. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1613683
18. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2018; doi: 10.1200/JCO.2017.76.9562
19. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, et al. Two-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018; doi: 10.1200/jco.2018.36.6_suppl.410
20. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
21. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. Atezolizumab (MPDL3280A) monotherapy for patients with metastatic urothelial cancer. *JAMA Oncol* 2018; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5440
22. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
23. Zhao X, Shen J, Ivaturi V, et al. Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumab once every 4 weeks across multiple tumor types. *Ann Oncol* 2020; doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.015
24. Sharma P, Callahan MK, Bono P, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; doi:10.1016/S1470-2045(16)30496-X
25. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; doi:10.1016/S1470-2045(17)30065-7
26. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *J Clin Oncol* 2019; doi: 10.1200/JCO.19.00538
27. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018; doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2

28. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; doi: 10.1200/JCO.2016.67.9761
29. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; doi: 10.1200/jco.2017.35.6_suppl.286
30. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1817323
31. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter phase I study of erdafitinib (JNJ-42756493), oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3334
32. Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdafitinib, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2018; doi: 10.1007/s10637-017-0514-4
33. 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; doi: 10.1200/JCO.19.01140
34. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; doi: 10.1200/JCO.19.02044
35. Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2019; doi: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.354
36. Tagawa ST, Petrylak DP, Grivas P, et al. TROPHY-u-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with advanced urothelial cancer after progression on platinum-based chemotherapy and/or anti-PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2019; doi: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.tps495
37. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012; doi: 10.1126/science.1226344

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

**КЛИНИЧНА ПРИЛОЖИМОСТ НА ТУМОРНИ
МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ**

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

д-р Веселина Колева

Аджибадем Сити Клиник, Болница Токуда, София

КЛИНИЧНА ПРИЛОЖИМОСТ НА ТУМОРНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

д-р Веселина Колева

Аджубадем Сити Клиник, Болница Токуга, София

ОБЗОР

Уротелният карцином (УК) е комплексна болест с множество молекулярни и патологични сигнални пътища, които водят до хетерогенност в поведението му при различните клинични стадии и хистологични подтипове. Диагностиката и проследяването на пациенти с карцином на пикочния мехур (КПМ) се основава предимно на инвазивни методи, които са некомфортни за пациента, изискват висока квалификация и крият риск от усложнения. През последните повече от две десетилетия се проучват поредица от серумни и уринни биомаркери, които да дадат ключ към напредък в диагностиката и контрола на тумора.

В настоящия преглед са представени най-загълбочено изследваните и най-често застъпените в клинични проучвания серумни и уринни туморни маркери. Визирани са първите резултати за многообещаващи биомаркери, все още в начална фаза на проучване. Представени са данни от систематични и мета-анализи с изведени препоръки за практиката. Към момента нито американските, нито европейските онкологични и урологични общности не препоръчват рутинното приложение на серумни или уринни маркери в клиничната практика както самостоятелно, така и в комбинация. Няма достатъчно доказателства за предимството им пред цистоскопско и цитологично изследване. Все по-широко се проучва обаче изграждането на панели от маркери с цел подобряване на тяхната диагностична чувствителност и специфичност за ранна диагностика на първичен карцином, за ефективно проследяване и своевременно установяване на рецидиви и прогресия.

Увод

Макар и известни на изследователите вече повече от няколко десетилетия, туморните маркери все още са арена на дискусии и съществува необходимост от допълнителни проспективни проучвания относно

тяхната клинична приложимост при пациенти с карцином на пикочния мехур (КПМ).¹ Причините за това са много: от една страна, КПМ е хетерогенна болест, което означава, че е малко вероятно един единствен туморен маркер да може още в началните етапи на диагностика да характеризира с

висока специфичност и чувствителност патологичния процес или да даде категорични указания за терапевтичното поведение и оценка на ефекта от проведеното лечение; а от друга страна, групата на туморните маркери включва изключително разнообразие от молекули с широк спектър от биологични характеристики. В допълнение, през последното десетилетие бързото развитие на протеомиката е причина за откриване на много нови биомаркери, чието клинично значение предстои да бъде изследвано и оценено. Цел на настоящото изложение е да представи съвременните знания и препоръки на международните научни общности за приложимостта на туморните маркери в различните етапи на диагностика и проследяване на пациенти с уротелен карцином (УК).

Какво представляват туморните маркери

Съществуват различни дефиниции на понятието *туморен маркер*. Според най-разпространеното определение това са субстанции, установени в по-високи от нормалните концентрации в кръв, урина, телесна течност или тъкан при пациенти с установен тумор. Те обичайно са продукт на тумора, но могат да бъдат и отговор на заобикалящите го нормални клетки към туморния процес.² Въз основа на химичната им природа те най-често са протеини, конюгирани протеини, пептиди и въглехидрати. Протеините и конюгираните протеини могат да бъдат ензими, хормони, онкофетални антигени, рецептори, онкогени и техни продукти. Тези маркери са нормални ендогенни продукти, които се произвеждат с по-голяма скорост в раковите клетки или продукти на новоотклучени гени, които в нормални клетки са в състояние на покой. Те могат да присъстват като вътреклетъчни вещества в тъканите или при напредване на туморния процес да попаднат в кръвооб-

ращението и да се откриват в кръвни или уринни проби.

Въпросът за препоръчаната биологична проба за определяне на туморни маркери при КПМ (урина или кръвен серум) все още е дискутабилен, защото определянето на един и същ маркер в серум или урина има различна специфичност и чувствителност. Повечето проучвания считат, че урината е поинформативна биологична проба при КПМ. Кръвните анализи имат следните недостатъци: ефекти на разреждане, сложност на серумната среда и протеом на кръвта, известна инвазивност и понякога трудности за многократен анализ, както и свързване на появата на даден биомаркер в кръвта с неговия действителен източник. Определянето на туморните маркери в кръв има по-голяма полза за прогноза на КПМ или взимане на терапевтични решения при напреднала фаза на болестта, а анализът на урината се използва най-вече за проследяване на пациенти с по-ранни стадии – мускуло-неинвазивен КПМ (МНИКПМ). Не на последно място по значение е наличието на аналитично валидиран, лесно достъпен и приложим в рутинната клинична практика метод за определяне на съответен туморен маркер. Идеалният маркер за КПМ трябва да бъде неинвазивен, високо чувствителен и специфичен, с висока отрицателна и положителна предсказваща стойност, аналитично достъпен и рентабилен. Към настоящия момент такъв туморен маркер няма открит.

Серумни туморни маркери при КПМ

СЕА (карциноембрионален антиген). Той е гликопротеин с много висока молекулярна маса (180000 kDa), в който въглехидратната компонента е почти 50%. Карбокси-терминалният му сегмент е образуван от 28 силно хидрофобни аминокиселини, чрез които се свързва с клетъчната мембрана.

Физиологичната му синтеза е от стомашно-чревната тъкан по време на развитието на плода, но продукцията спира преди раждането. Естествената му функция не е известна, въпреки че се подозира възможна връзка с механизми за клетъчно разпознаване и адхезия поради приликата му с имуноглобулините.

В различни проучвания са описани 20 други молекули, сходни на СЕА, кодирани от 10 гени, разположени в две области на хромозома 19, които са известни като група на СЕА.³ В кръвта на здрави възрастни хора концентрацията на СЕА е до 5 ng/mL като при 5-10% от пушачите се установяват по-високи нива – до 15 ng/mL. Увеличени серумни концентрации на СЕА се установяват и при пациенти с доброкачествени заболявания – чернодробна цироза, бъбречна недостатъчност, гастро-интестинални възпалителни болести, ХОББ, кисти на яйчниците, хипертиреозидизъм.⁴ В тези случаи стойностите на маркера не надвишават 25 ng/mL. Изследването на СЕА се ползва основно като маркер на избор за наблюдение на ефикасността на системната терапия при метастатична болест.

Въглехидратен антиген СА 19-9. Известен е още като муциноподобен ганглиозид, сиалов дериват на кръвно-груповия антиген Lewis A. Той е 210 kDa гликопротеин, в който въглехидратната компонента е около 85%. Открит и описан е за първи път е през 1979 г.. Известно е, че играе жизненоважна роля в процесите на разпознаване от клетка в клетка. Много проучвания показват експресия на СА 19-9 в различни нормални тъкани, включително панкреас, жлъчен мехур, стомах, дебело черво, бронхиално дърво, ендометриум, слюнчени жлези, бъбреци и простата.⁵ Серумното му ниво е повишено при бъбречни и чернодробни болести, а също и при белодробни възпалителни промени и муцинозни кисти на яйчници. При

99.6% от здрави възрастни хора нивото на СА 19-9 в серум е 0 – 37 U/mL. При пациенти с УК СА19-9 е прогностичен маркер за агресивност на болестта и почти винаги е повишен при метастатичен стадий. Елеватията на СА 19-9 може да открие рецидив 4-6 месеца преди други методи и преди клинична диагноза.

Съобщават се значителни разлики в нивото на серумен СА 19-9 по отношение на следните критерии: наличие или отсъствие на метастази, наличие или отсъствие на инфилтрация, клиничен стадий, дълбочина на инвазия и степен на диференциация. Ретроспективно клинично проучване изследва базални концентрации на СА 19-9 при 40 пациенти с локално авансирал, метастатичен или рецидивиращ УК.⁶ Резултатите показват, че общата преживяемост (ОП) е достоверно по-висока при пациенти с високо серумно ниво на СА 19-9 спрямо тези с ниско ($p = 0.032$). 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 стадия на болестта.⁷ От 231 пациенти, включени в проучването, 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 мускулоинвазивен КПМ (МИ-КПМ) серумните концентрации на СЕА ($p = 0.008$) и СА 19-9 ($p < 0.001$) са сигнификантно по-високи спрямо 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 срещу МИКПМ, както и локално авансирал (pT3-T4 pN+) срещу локализиран (pT2 pN0) карцином. Заключениеето на авторите е, че при доказан КПМ повишени серумни

концентрации на СА 19-9 и СЕА корелират със степен на туморна инвазия и G.

Подобни резултати докладва и едно проспективно проучване за прогностичното значение на предоперативни концентрации на СА 19-9 при пациенти с КПМ.⁸ Включени са 75 пациенти с хистологично доказан УК и 25 здрави контроли. Стойностите на СА19-9 сред пациентите са в границите 2-122 U/mL, със средна стойност 26.33 ± 29.28 , докато в контролната група тя е 8.48 ± 5.01 U/ml ($p < 0.001$). Чувствителността на СА19-9 е 29%. Серумната концентрация на СА19-9 е значимо по-висока при инвазивна болест срещу повърхностна болест (47.17 ± 34.43 срещу 16.53 ± 20.13) ($p < 0.001$). Значимо по-голяма част от пациентите с инвазивна болест имат стойности ≥ 37 U/ml (14/24 [58.3%] срещу 8/51 [15.7%]), $p < 0.001$. При всички пациенти с метастатична болест серумната концентрация е над 37 U/ml. Заключение на авторите е, че серумната концентрация на СА 19-9 може да се ползва като маркер за агресивност на УК и почти неизменно е увеличен при пациенти с метастатична болест. Поради ниската си чувствителност, маркерът не може да се ползва за скринингови цели.

В търсене на алтернативни диагностични подходи, които да заменят инвазивното цистоскопско изследване, редица проучвания определят концентрациите на познати туморни маркери в уринни проби. Подобно проучване проследява уринната концентрация на СА 19-9 при 47 пациенти с потвърден УК, като ги сравнява с данни от 50 здрави контроли.⁹ При всички участници е проведено и цитологично изследване. Резултатите показват, че средната стойност на СА19-9 е 194.59 ± 110.56 U/mL при пациенти и 11.67 ± 8.42 U/mL в контролната група ($p = 0.0001$). Средната уринна концентрация на СА 19-9 при пациенти с нисък G е 206.56 ± 114.56 U/mL, а при тези с висок G

е съответно 174.80 ± 94.06 U/mL ($P = 0.56$). Цитологията на урина след оцветяване по *Papanicolaou* почти при всички пациенти е негативна. Заключение на авторите е, че определянето на СА 19-9 в урина може да бъде полезен неинвазивен тест за диагностика на УК.

Цитокератин-19 фрагмент (CYFRA 21-1). Той е туморен маркер с ниска молекулна маса – 3000 kDa и принадлежи към групата на цитокератините. Последните са протеини, имащи свойството да полимеризират, образувайки хетеродимери и в следствие – тетрамери, които се комбинират посредством образуване на интермедиерни филamenti. Предполага се, че физиологичното им значение е ангажирано със стабилността на епителните клетки и много вътреклетъчни сигнални каскади. Всяка епителна тъкан има характерна комбинация от цитокератини, която запазват дори след злокачествена трансформация. Цитокератин 19 е характерен за еднослойния цилиндричен епител. За разлика от експресията му в тъкани, в серум CYFRA 21-1 е с много ниска специфичност и се открива във висока концентрация при повечето карциноми с епителен и мезенхимен произход. Обширен метаанализ¹⁰ върху три проучвания, публикуван от *Kuang et al.* през 2015 г., сравнява серумни и уринни концентрации на CYFRA 21-1 при 227 пациенти с КПМ спрямо концентрации при здрави контроли. Резултатите показват, че пациенти с КПМ имат по-високи концентрации на CYFRA 21-1 срещу здравите контроли (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 локален МИКПМ ($p = 0.10$). При съпоставяне на данни между група на локално инвазивен и метастатичен КПМ CYFRA 21-1 е в досто-

верно по-ниска концентрация както в серум, така и в урина при локално-инвазивен срещу метастатичен КПМ (MD -17.69, 95%CI -22.70 – 12.68, $p < 0.00001$). Поради малкия брой включени проучвания (в някои от субгрупите анализът визира само едно проучване) авторите не правят изводи за хетерогенност. В допълнение данните са събирани и анализирани ретроспективно и времето между провеждането на изпитванията е в широк интервал (1999-2010 г.). Заключение-то на този метаанализ е, че CYFRA 21-1 би могъл да е диагностичен маркер за КПМ и е потенциален биомаркер за диференциране между локално инвазивен и метастатичен КПМ. Той не може да се ползва за хистологично диференциране между стадий I и III на локално инвазивен КПМ.

Друг систематичен обзор и метаанализ на 16 проучвания¹¹, който включва 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 0.82 (95%CI 0.70-0.90). Кореспондиращата специфичност е съответно 0.94 (95%CI 0.90-0.96) и 0.80 (95%CI 0.73-0.86). Площа под обобщената кривъ (AUC) 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 големите разлики в критериите за включване, за преглед и рапортуване на данните, както и значително отклонение при верификация на данните. Тази хетерогенност не позволява да се направят препоръки с високо качество на доказателствата. Необходимо е да се проведат допълнителни проучвания с добре конструиран дизайн за потвърждение на диагностичното и прогностично значение на CYFRA 21-1 при КПМ. В обзор, публикуван през 2020 г., *Matuszczak M and Salagierski M*¹² показват данни, че CYFRA

21-1 има висока чувствителност за идентифициране на тумори с висок грейд и карцином *in situ* (CIS) и по-добра точност за откриване на първични карциноми срещу рецидиви, но не може да бъде използван за ранна диагностика на КПМ. Докладваната специфичност на теста е между 73% и 86%, а чувствителността е между 70% и 90%. За съжаление, CYFRA 21-1 показва фалшиво положителни резултати при пациенти с инфекции на пикочен тракт, с бъбречни конкременти, анамнеза за лъчелечение в областта на малък таз, уретрален катетър или интрамехурна инсталация на BCG-ваксина в предходните три месеца. Понякога дори години след интравезикална имунотерапия с BCG концентрацията на CYFRA 21-1 в урина може да бъде повишена. Друго важно заключение е, че повишена концентрация на маркера кореспондира с по-лош отговор на терапия.

β -hCG (бета-човешки хорион гонадотропин). Това е β -субединица на човешкия гонадотропин и съдържа 145 аминокиселини, кодирани от шест силно хомоложни гена, подредени в тандем. Синтезира се главно от синцитиотрофобластните клетки на плацентата по време на бременност и обикновено се определя в кръвта. Хормонът стимулира жълтото тяло да произвежда прогестерон за поддържане на бременността. По-малки количества на hCG се произвеждат и в хипофизата, черния дроб и дебелото черво. Маркерът може да се открие в по-високи от нормалните концентрации при пациенти с карцином на тестиси, яйчници, черен дроб, стомах и бели дробове и уротелен карцином. Обичайно нормалните серумни стойности са < 5 ng/ml. Налице са публикувани данни, че при КПМ се наблюдава повишена тъканна експресия на β -hCG.¹³ Освен това, КПМ-и могат да секретират ектопично β -hCG и че последният има потенциал да се използва като маркер за те-

рапевтичен отговор.¹⁴ Някои автори застъпват становището, че β -hCG в кръв е ефикасен диагностичен маркер за откриване на далечни метастази при УК. В около 30% от всички УК-и се демонстрира увеличение на маркера, по-силно изразено за тези с МИ-КПМ и с по-висок грейд. Липсват обаче систематични и метанализи, както и проспективни рандомизирани проучвания, които да потвърдят тези данни и да изведат препоръки с високо ниво на доказателственост.

Уринни туморни маркери при КПМ

На клиничното приложение на уринни биомаркери се възлагат големи надежди за намаляване броя на инвазивни цистоскопски изследвания и подобряване чувствителността на уринната цитология, възприети към момента като стандарт за диагностика и проследяване на пациенти с КПМ.¹⁵ За съжаление, повечето използвани уринни тестове страдат от недостатъчна възпроизводимост и надеждност, за да задоволят изискванията за използваемостта им в различни клинични сценарии за проследяване на най-често срещания тип на КПМ (нисък грейд МНИКПМ). Уринните биомаркери, прилагани при проследяване на пациенти с КПМ, имат три основни цели: да намалят честотата на инвазивните процедури и рано да откриват рецидиви на болестта; да изключат наличието на рецидив и на прогресия при МНИКПМ; да предскажат отговор към терапията. Редица уринни биомаркери са проучвани според тези изисквания, а шест от тях са одобрени от FDA за проследяване на пациенти с МНИКПМ. Въпреки това, клиничните изпитвания, създадени да определят тяхната точност, не са достатъчни, за да потвърдят клиничното им приложение. Основна причина е ниската им положителна предсказваща стойност (PPV) поради недостатъчно високата им специфичност.

Обобщено, рутинната употребата на уринни маркери при проследяване на МНИКПМ понастоящем остава силно ограничена. За преодоляването ѝ се разработва ново поколение биомаркери, които макар и още в етап на проучване, показват обещаващи начални резултати. Обширен обзор, публикуван през 2018 г. от *Soria et al.*¹⁶, прави систематизиран преглед на налични към момента данни за приложение на уринни биомаркери в процеса на проследяване на пациенти с МНИКПМ. До момента 5 уринни теста (NMP22 тест kit, NMP22 BladderChek Test, BTA TRAK, BTA stat и UroVysion) са получили одобрение от FDA за диагностика и проследяване, докато uCyt+тестът има разрешение само за проследяване на пациенти с МНИКПМ. Въпреки това, нито един от тези маркери няма широко приложение в клиничната практика и никой от тях не се препоръчва в международните ръководства за поведение при КПМ.

Bladder tumor antigen BTA (туморен антиген на пикочния мехур). Този протеин по структура и функция е подобен на човешкия фактор на комплемента H (FH) и се освобождава от нормалните клетки, за да ги предпази от собствената имунна система на организма. Тестовете за BTA откриват наличие на комплементни фактори на базалната мембрана, които се освобождават в урината от туморни клетки по време на стромална инвазия. Тестът е базиран на антитела, които откриват повишени нива на протеин, свързан с комплементарния фактор H. Има два търговско достъпни теста за определяне на BTA: качествен BTA Stat и количествен BTA Trak. В различни проучвания специфичността на BTA Stat е в диапазон от 69.0% до 87.1%, а за BTA Trak – от 73.0% до 92.5%; чувствителността е в диапазона от 52.5% до 78.0% за BTA Stat и от 64% до 93% – за BTA Trak. Диагностичните позитивна и негативна предсказващи стой-

ности (PPV и NPV) на ВТА-анализите варират съответно от 35% до 68% и от 70% до 95%.¹⁸ И двата теста са по-чувствителни, но по-малко специфични от уринна цитология поради факта, че се повлияват от доброкачествени възпалителни състояния, бъбречни конкременти, чужди тела и скорошна оперативна интервенция. Никотин, кофеин, ацетилсалицилова киселина и ацетаминофен могат да доведат до фалшиво положителни резултати. Друго ограничение на приложението му се дължи на големите вариации в избраната гранична стойност за положителен тест според публикуваните резултати от различни проучвания. Приемане на по-висока гранична стойност води до по-малко фалшиво положителни резултати за сметка на по-ниска чувствителност. Поради сравнително високата му чувствителност този маркер може да бъде използван за удължаване на периода между цистоскопии при наблюдение на пациенти с КПМ. Тестовете ВТА STAT и ВТА TRAK могат да бъдат полезни при ранно откриване и мониторинг на рецидиве на болестта. За момента обаче, поради ниска специфичност и висока честота на фалшиво положителни резултати, ВТА не се препоръчва за рутинна клинична употреба.

Nuclear matrix protein 22 (NMP22) (ядрен матриксен протеин 22). Матриксните протеини са част от структурната рамка на ядрото и осигуряват подкрепа за ядрената форма. Имат също роля в репликацията на ДНК, в транскрипцията на РНК и в регулирането на експресията на някои гени. Един член на това семейство – NMP22 е ядрен протеин, който се експресира във всички тъкани с епителен компонент, включително в нормална уротелна лигавица на пикочен мехур. Физиологичната му роля е участие в разпределението на хроматин по време на митоза. Установени са по-високи концентрации в злокачествено променени

уротелни клетки, отколкото в нормален уротел. По правило NMP22 се освобождава в урината в резултат на апоптоза, затова при пациенте с КПМ се открива значително повишена концентрация на NMP22 – 25 пъти по-висока от тази при здрави хора.

Разработени са два теста за откриване на NMP 22 в урина: първият – NMP22BC е количествен ELISA-тест, а NMP22 BladderChek е качествен тест от категорията point-of-care (POC).¹⁹ Независимо от типа на използвания тест (количествен или качествен), обобщен анализ от 7 проучвания с 4384 пациенти, предходно лекувани за КПМ, показва чувствителност и специфичност сред всички проучвания съответно 69% (обхват 50-85%) и 81% (обхват 46–93%).²⁰ Тестът NMP22 BladderChek показва много лоша чувствителност за ранно откриване на рецидив (26%), докато тази на количествения тест NMP22BC, определена в същата популация, я превъзхожда съвсем малко.²¹ При анализ на ROC-криви NMP22 се асоциира добре с онкологичния изход от болестта; счита се, че тестът би могъл да е от полза при взимане на решение за незабавна или отсрочена цистоскопия при проследяване на пациенти с МНИКПМ. Тестовете за NMP22 са одобрени както за диагностика на първичен карцином, така и при проследяване за откриване на рецидиви. Наблюдава се повишение на чувствителността с напредване на болестта и степенята на грейд. Тестът NMP22 е одобрен от FDA за скрининг за КПМ и може да бъде полезен за диагностика на симптоматични пациенти или хора с професионална експозиция на известни канцерогени, като ароматни амини, полициклични ароматни въглеводороди или хлорирани разтворители.

Систематичен анализ на данни от 64 научни 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, BTA, TPS, цитология), изследвани в урина за ранно откриване на рецидив при КПМ.²² Тестовите BTAstat, NMP22, ImmunoCyt и уринна цитология са оценени при 750 пациенти, а 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 установена за цитологично изследване (94%), BTA (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 микросателитният анализ, ImmunoCyt, NMP22, CYFRA21-1, LewisX и FISH са най-обещаващи уринни маркери, но все още клиничните доказателства са недостатъчни, за да може който и да е от тях да замести цистоскопското изследване.

Друго проспективно едноцентрово клинично проучване²³ оценява клиничната 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. Цитологично изследване на спонтанно отделена урина и на смив от пикочен мехур показват чувствителност съответно 25.8% и 32.3%, а специфичността е 100% и при двата вида цитология; NMP22 показва чувствителност и специфичност съответно 12.9% и 100%. Качествен и количествен UBC Rapid тест постига чувствителност съответно 61.3% и 64.5%, със специфичност от 77.3% и 81.8%. Цитология на на смив и качествен UBC-тест се извяват 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 изследваните тестове не могат да заменят цистоскопското изследване.

Ретроспективно проучване с 1318 пациенти оценява диагностичното значение на тест NMP22 BladderChek за откриване на първичен или рецидивиращ КПМ.²⁴ 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 съответно 37.9% и 95.8 (n = 1228), а за диагностика на рецидивиращ УК – съответно 31.0% и 88.5% (n = 90). Чувствителността и специфичността на уринно цитологично изследване са съответно 54.2% и 97.6% за диагностика на първичен УК (n = 90), а при рецидивиращ УК са съответно 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 (съответно $p = 0.017$ и $p = 0.001$). 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.

Проспективно проучване за разработка и валидиране на модел за стратификация на риск от развитие на рецидив при МНИКПМ оценява клиничната приложимост от включване на четири уринни маркера: мехурен карцином-специфичен нуклеарен

матриксен протеин (BLCA-4), мехурен туморен антиген (ВТА), нуклеарен матриксен протеин 22 (NMP22) и СЕА към данни от останали рискови фактори при 606 пациенти.²⁵ Резултатите показват, че концентрации на BLCA-4 (145.3 ± 69.0 ng/mg срещу 90.5 ± 31.3 ng/mg), ВТА (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 СЕА (2.1 ± 0.5 ng/mg срещу 1.6 ± 0.5 ng/mg) са достоверно по-високи в група с рецидивиращ спрямо тази с нередицидивиращ КПМ ($p < 0.05$). Унивариабилен и мултивариабилен логистичен регресионен анализ показва, че концентрация на BLCA-4 ($p < 0.001$), ВТА ($p < 0.001$), NMP22 ($p < 0.001$) и СЕА ($p = 0.002$) има сигнификантна роля за поява на рецидив. Анализ на ROC-криви за BLCA-4, ВТА, NMP22 и СЕА е съответно 0.804, 0.807, 0.705 и 0.780 за групата с рецидив. В заключение авторите обобщават, че уринните туморни маркери BLCA-4, ВТА, NMP22 и СЕА са независими предиктори за рецидив при МНИКПМ. Необходимо е обаче да се докаже значението им в мултицентрови проспективни проучвания с по-голям брой пациенти.

Маркери на ангиогенеза. Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) е 45-kD хомодимерен гликопротеин, който се асоциира с туморната ангиогенеза и се секретира в урината от туморни клетки при КПМ. По провило VEGF съществува в четири различни форми – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D. Специално VEGF-2 стимулира ангиогенезата, миграцията и митозата на ендотелни клетки, матриксната металлопротеиназна активност и съдовата пропускливост. От друга страна, VEGF е съществен за прогнозиране на различни карциномни болести на черен дроб, стомах, яйчници и пикочен мехур. Изследван е в урина и серум на болни с УК с помощта на ELISA метод. Получените данни показват, че е ценен ангиогенен маркер за идентифи-

циране на метастази при УК.²⁶ При контроли стойностите на VEGF са под 100-120 pg/mL; нивото му е достоверно увеличено в серум и урина на пациенти с УК, независимо от стадий (от T1 до T3), но увеличението му в урина е по-високо от това в серум.

Както MMP, така и VEGFs играят важна роля в ангиогенезата и растежа на тумора. Има някои доказателства, че MMPs могат да взаимодействат с протеини от семейството на VEGF²⁷, затова и двете могат да служат като потенциални прогностични и/или терапевтични мишени при УК. В урина VEGF е с по-голямо диагностично значение: високи концентрации на уринен VEGF се свързват с по-кратко време до поява на рецидив при проследяване на пациенти с МНИКПМ.²⁸ Проучванията заключават, че ниво на VEGF може да бъде ценен ангиогенен маркер за идентифициране на метастази при УК. Първоначалните данни от проучванията и ролята на VEGF при проследяване на пациенти с КПМ следва да бъдат потвърдени.

Други маркери. Няколко проучвания представят данни, че Аро-А1, BLCA-4 и хиалуронидаза в урина са независимо валидирани като туморни маркери при КПМ с висока специфичност и чувствителност.²⁹

Аро-А1 е белтъчен компонент на липопротеините с висока плътност, който може да подобри туморната ангиогенеза посредством киназна активация. За момента обаче връзката между липопротеини и прогресия на КПМ не е съвсем ясна. Данни от публикувани проучвания показват, че Аро-А1 има чувствителност от 89% до 95% и специфичност от 85% до 92%.

BLCA-4 ядреният транскрипционен фактор е открит в ранни стадии на КПМ. При анализ на 9 проучвания чувствителността му е 93%, а специфичността – 97%.

Счита се, че хиалуронидазата може да подобри клетъчната пролиферация и подвижност посредством хиалуронова кисели-

на. Чувствителността и специфичността варира съответно от 87% до 100% и от 89% до 98%.

Освен тези три протеина, в процес на проучване и клинична валидация са редица допълнителни уринни протеини, които показват висока чувствителност и специфичност: ANG, аполипопротеин Е (АПОЕ), СА-9, интерлевкин-8 (IL-8), MMP, MMP10 и плазминоген активаторен инхибитор 1 (PAI-1). Проучване на панел от 8 биомаркера установява чувствителност от 92% и специфичност от 97%, докато тестът ВТА TRAK ELISA постига чувствителност от 78% и специфичност от 83% за откриване на КПМ при същата кохорта пациенти. Всички цитирани тук биомаркери показват по-добра чувствителност и специфичност от ВТА.

Заклучение

През последното десетилетие все по-интензивно се развиват аналитичните технологии, основани на протеомика и геномика, и с тяхна помощ се откриват плеяда от нови биомаркери. Медицинското им значение и клиничната им приложимост обаче все още не е ясна. Макар и обещаващи, резултатите от началните проучвания предстои да бъдат валидирани и потвърдени в големи проспективни клинични проучвания и метаанализи. Към настоящия момент научните общности не препоръчват използване на туморни маркери както при диагностика, така и за проследяване на пациентите с КПМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Roupret 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/>
- Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-1159
- Thompson JA, Pande H, Paxton RJ, et al. Molecular cloning of d gene belonging to the carcinoembryonic antigen gene family and a discussion of a domain model. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987; 84: 3965-3969
- Shapiro M, Scapa E. Elevated carcinoembryonic antigen (CEA) levels in a patient with no malignancy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 163-164
- Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1999; 85: 350-355
- Hiroshi Y, Kouji I, Suguri K, et al. High serum CA19-9 concentration indicates high chemosensitivity and better survival in advanced urothelial carcinoma. *Antican Res* 2019; 39 (1): 375-380
- Hegele A, Mecklenburg V, Varga Z, et al. CA19.9 and CEA in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Serological and Immunohistochemical Findings. *Antican Res* 2010; 30 (12): 5195-5200
- Pall M, Iqbal J, Singh S, et al. CA 19-9 as a serum marker in urothelial carcinoma. *Urol Ann* 2012; 4 (2): 98-101
- Pal K, Roy S, Mondal SA, et al. Urinary level of CA 19-9 as a tumor marker in urothelial carcinoma of the bladder. *Urol J* 2011; 8 (3): 203-208
- 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
- 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
- Matuszczak M, Salagierski M. Diagnostic and prognostic potential of biomarkers CYFRA 21.1, ERCC1, p53, FGFR3 and TATI in bladder cancers. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (9): 3360
- Venyo A, Herring D, Greenwood H, et al. The expression of Beta Human Chorionic Gonadotrophin (β -HCG) in human urothelial carcinoma. *Pan Afr Med J* 2010; 7: 20
- Malkhasyan K, Deshpande H, Adebowale J, et al. The use of serum hCG as a marker of tumor progression and of the response of metastatic urothelial cancer to systemic chemotherapy. *Cancer Network* 2013; October 15

15. 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
16. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018; 36 (12): 1981-1995
17. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update. *Eur Urol* 2016; 71: 447-461
18. Chakraborty A, Dasari S, Long W, et al. Urine protein biomarkers for the detection, surveillance, and treatment response prediction of bladder cancer. *Am J Cancer Res* 2019; 9 (6): 1104-1117
19. Mbeutcha A, Lucca I, Mathieu R, et al. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 47-62
20. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess (Rockv)* 2010; 14: 1-331
21. Lotan Y, O'Sullivan P, Raman JD, et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2017; 35: e15-531
22. 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
23. 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
24. Xia CS, Fan CH, Su M, et al. Use of the Nuclear Matrix Protein 22 BladderChek Test for the detection of primary and recurrent urothelial carcinoma. *Dis Markers* 2020; 2020: 3424039
25. 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
26. Ayati M, Ghorani H, Amini E, et al. Serum and urine levels of vascular endothelial growth factor as prognostic markers in patients with bladder cancer. *Middle East J Can* 2020; 11: 198-202
27. Benoit T, Keller EX, Pirmin Wolfsgruber, et al. High VEGF-D and low MMP-2 serum levels predict nodal-positive disease in invasive bladder cancer. *Medical Science Monitor. Inter Med J Exper Clin Res* 2015; 21: 2266-2274
28. Kumari N, Agrawal U, Mishra AK, et al. Predictive role of serum and urinary cytokines in invasion and recurrence of bladder cancer. *Tumor Biol* 2017; 39: 101042831769755. doi: 10.1177/1010428317697552.
29. Kim J, Kim WT, Kim W-J. Advances in urinary biomarker discovery in urological research. *Investig Clin Urol* 2020; 61(Suppl 1): S8-S22

ХРАНЕНЕ И УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Николай Йорданов, дм¹
д-р Николай Николов²

¹Катедра Клинични и медикобиологични науки, Медицински университет, София

²Катедра Сестрински хирургични грижи, Факултет Здравни грижи,
Медицински университет, Плевен

ХРАНЕНЕ И УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

*доц. д-р Николай Йорданов, дм¹
д-р Николай Николов²*

¹Катедра Клинични и медикобиологични науки, Медицински университет, София

²Катедра Сестрински хирургични грижи, Факултет Здравни грижи, Медицински университет, Плевен

*Αφήστε το φαγητό σας να είναι φάρμακο
και φάρμακο – φαγητό! Ιπποκράτης*

*Нека храната ви бъде лекарство и ле-
карството – храна! Хипократ*

Увод

Известно е, че освен вируси и наследственост, в генезата на онкологичните болести съществена роля играят и фактори на околната среда. В проучване, публикувано през 2005 г., изследващо причини за смърт от злокачествени новообразувания през 2001 г. в света, Danaei G, et al. заявяват, че почти 35% (2.41 млн.) от умираанията са свързани с рискови фактори на средата, които потенциално се поддават на модифициране. Такива са употреба на алкохол, тютюн/тютюнопушене, недостатъчен прием на плодове, зеленчуци и затлъстяване.¹ Резултатите потвърждават публикации от 80-е години на 20. век, в които се спекулира, че една трета (10-70%) от смъртността от рак е свързана с рискови фактори, свързани с диетата.² В подкрепа на изложената теза говорят и установени различия в общия раков товар между развити (богатите) и развиващи се (бедни) страни. Допуска се, че тази вариабилност най-вероятно се дължи на фактори, свързани с околната среда и начина живот, като особено внимание се отдава на затлъстяването и заседналия начин на живот.³ Ретроспективни

епидемиологични проучвания, проведени при пациенти с бъбречноклетъчен карцином, посочват значение на фактори, като затлъстяване, тютюнопушене и хипертония, за развитието на онкологичната болест^{4, 5}, както и на консумация на плодове, зеленчуци, на храни, богати на антиоксиданти, и на храни, богати на протеини и мазнини⁶. Освен сериозните научни публикации, свързани с потенциалните взаимодействия между режимите на хранене и развитието на рак, в последните десетилетия в средствата за масова информация и най-вече в интернет биват широко отразени и тиражирани редица алтернативни диетични режими и хранителни добавки, за които се твърди, че имат отношение към онкологичните болести и тяхното лечение и протичане.⁷ Често това е непроверена информация, която не рядко е резултат на корисни интереси. Именно това налага извършването на настоящия преглед.

Карцином на пикочен мехур (КПМ) и хранене

Доказателствата, свързващи хранителните фактори и развитието на КПМ, не са достатъчно убедителни. Изглежда, че някои професионални вредности (например при производство на багрила, каучук и текстил) или токсини от околната среда са отговорни за възникването на > 20% от случа-

ите. Известно е, че ароматните амини от професионалните производства се активират или обезвреждат чрез същите реакции, с които се активират или отделят ароматните амини в цигарения дим. Това означава, че професионалното излагане на тяхното въздействие в комбинация с тютюнопушене значително потенцира канцерогенния им ефект и над 80% от болните с КПМ имат анамнеза за ексцесивно тютюнопушене.⁸

Някои автори свързват консумацията на кафе с повишен риск от развитието на КПМ⁹, въпреки че тази асоциация според други е доста спорна⁸. Ролята на алкохола за повишаване на риска от развитие на бърчноклетъчен карцином и КПМ все още не е напълно изяснена предвид наличието на такива променливи като тютюнопушене и/или прием на мазнини. Що се отнася до това, каква е ролята на мазнините във възникването на КПМ, все още не е напълно изяснено.¹⁰ Някои автори смятат, че завишените нива на арахидонова киселина и нейните производни в месни хранителни продукти стимулират поява на простатен карцином при животни и допускат, че подобен механизъм може би е валиден и при възникването на КПМ при хора.^{11, 12} Редица проучвания съобщават за връзка между общия прием на течности и риска от развитие на КПМ^{13, 14}, други автори обаче не наблюдават подобна тенденция¹⁵, въпреки това се твърди, че рискът при ексцесивни пушачи може да бъде редуциран с над 70% само ако увеличат приема на течности¹⁶.

Намален риск от развитие на КПМ е установен при непушачи с висок дневен прием на зеленчуци от семейство кръстоцветни (зеле, брюкселско зеле, броколи и карфиол).¹⁰ Допуска се, че протективният ефект на зеленчуците от това семейство най-вероятно е в резултат на високата концентрация на каротеноиди, лутеин и зеаксантин. Проучвания *in vitro* показват, че

изофлавоноиди, открити в соята, могат да потиснат развитието на клетъчни култури от КПМ.⁸ Според някои автори, приемът на мляко намалява риска от развитие на КПМ¹⁷, въпреки че според други липсват убедителни данни, които да подкрепят пряката връзка между риска и мляко или млечни продукти¹⁸. Ролята на различни микроелементи и витамини, като витамин Е, каротеноиди, витамин D, тиамин и ниацин, спрямо риска от КПМ налага по-нататъшни проучвания, особено при пациентски групи с висок риск (тежки пушачи и/или възрастни пациенти).¹⁹ Не е доказано, че микроелементът селен притежава защитни свойства, но е доказано е, че индивиди с високо плазмено ниво на селен имат относително по-ниска честота на КПМ.⁸ Що се отнася до превантивното действие на нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС), данните са противоречиви, въпреки че сред пациенти, приемали аналгетици, честотата на КПМ е по-ниска.^{8, 16}

Хранене при пациенти с уротелен карцином, провеждащи активно лечение

Хранителните нужди на онкоболните пациенти се различават значително от тези на останалата част от населението във връзка с установен хиперметаболизъм, нарушена органна функция, повишена загуба на нутриенти, както и нежелани странични действия и усложнения на провеждани противотуморни лечения (химиотерапия, хирургия и лъчелечение).²⁶ Не рядко и самите болни могат да страдат от предхождащи усложнения от страна на отделителната система, например бърчечна недостатъчност. Недохранването и кахексията при раково болни доказано се свързва с по-лоша прогноза и висока смъртност²⁷, а с подобря-

ване на нутритивния статус се повишава качеството на живот (КнЖ), толеранса към провежданото противотуморно лечение, подобрява се и прогнозата^{28, 29}. Недохранването и загубата на телесна маса води до влошаване на имунитета и повлиява способността на болните да възстановят приемливи нива на кръвните клетки между циклите на химиотерапия. Установено е, че антиген-продуциращите Т-лимфоцити (T-reg – CD4+) се повлияват от нарушения на калорийния и нутритивния прием.³¹

Въпреки че все още е препоръчвана, няма категорично доказани ползи от придържане към т.нар. неутропенична диета (хранене с добре сготвени храни при пациенти с неутропения с цел намаляване риска от заразяване с предавани чрез храна патогени).^{32, 33} При онкологично болни е установено намалено ниво на омега-3 мастни киселини в резултат на промени в метаболизма. Предвид предположението им участие в процеси на апоптоза на туморните клетки, прилагането им като добавка към диетата е оправдано.³⁴ Добавянето на глутамин повишава ефективността на химио- и лъчелечението, като намалява тъканната токсичност и подобрява резултатите. Също така добавянето на разклонени аминокиселини намалява болничния престой и морбидността и подобрява КнЖ, без обаче да повлиява смъртността. Доказано е, че добавяне на аргинин в периоперативен период намалява честотата на усложнения и подобрява преживяемостта.^{8, 29} Прилагането на хранителни добавки при пациенти с малнутриция намалява смъртността, усложненията и времето на болничния престой. Подпомагането на ентерално хранене повишава апетита, приема на енергия, подобрява нутритивния статус и най-вече – намалява гастроинтестиналната токсичност от системното лечение на онкологичното заболяване в резултат на по-добър отговор към терапията.³⁰ Храни-

телното подпомагане при пациенти с авансирала болест подобрява КнЖ и енергийния баланс и им позволява по-дълго да запазят активността си. При тези болни честотата на инфекции и усложнения е по-малка, раните заздравяват по-добре и като цяло, преживяемостта се повишава.

Предвид всичко, изложено по-горе, консултирането с диетолог, особено на пациенти в риск от малнутриция, е препоръчително и трябва да се извърши колкото е възможно по-рано, като активното участие както на пациента, така и на семейството е задължително.⁸ Поддържането на нутритивния статус е интегрална част от грижите за болните, а ентералният прием се предпочита пред парентерално хранене. Последното се приема като средство на последен избор за пациенти, при които възможностите за ентерално хранене (посредством назогастрална сонда, гастростомата или поставяне на постпилорна сонда) са изчерпани.⁸

Хирургия, лъчелечение, химиотерапия и хранене

Хирургичното лечение е основно при лечение на пациенти с КПМ. То предизвиква непосредствено увеличаване на метаболитните нужди, необходими за справяне с оперативната травма и стартиране на възстановителни процеси. Рискът от периоперативни усложнения и неблагоприятен изход е по-висок при пациентите с лош нутритивен статус, което налага максимално коригиране на дефицитите преди провеждане на лечението, както и активното отстраняване на появили се в следоперативния период хранителни дефицити с помощта на ентерално и парентерално хранене и агресивно лечение на симптоми, като болка, гадене и повръщане.³⁶

Голяма част от нежеланите странични ефекти на лъчелечението възникват

през втора и трета седмица от началото му и обичайно продължават около месец след завършването му. Има и нежелани ефекти с хронично протичане, които могат да продължат с месеци и години. Почти 70% от болните, провеждат лъчелечение на тазови органи, получават нежелани ефекти от страна на гастроинтестиналния тракт, които хронифицират при > 50% от болните и значително влошават КнЖ.³⁷ Обичайни симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт, като диария, се лекуват най-често с промени в начина на хранене – намаляване приема на фибри, повишаване приема на течности и електролити, а при необходимост – добавяне на антидиарийни средства. Ползите от бедна на мазнини диета, от елементарна диета, както и от приема на пробиотици, при болни провеждащи лъчелечение, трябва да бъдат допълнително доказани.

Системната химиотерапия обичайно протича с поява на повече и по-тежки нежелани странични ефекти, отколкото хирургия и лъчелечение, но в повечето случаи те изчезват скоро след прекратяване (завършване) на третирането. Анорексия, променен вкус, гадене, повръщане, стоматит, мукозит/езофагит, диария и констипация са добре известни нежелани странични ефекти на химиотерапията.

Не малко болни са склонни да приемат по време на химиотерапия и лъчелечение антиоксиданти с цел намаляване на токсичността и овладяване на симптомите. Някои автори смятат, че липсват достатъчно данни за ролята на оксидативния стрес поява на нежелани симптоми при лъчелечение и химиотерапия, както и за влиянието на антиоксидантите върху изхода от лечението³⁸, докато други директно съветват антиоксиданти да не се прилагат³⁹.

Имуно-, антиангиогенна, колони-стимулираща терапия и хранене

Съвременните методи на лечение на КПМ включват, освен конвенционални методи като химиотерапия и лъчелечение, и редица нови стратегии, таргетирани към имунната система. Мускул-неинвазивният КПМ е сред най-чувствителните на имунотерапия злокачествени болести. Моноклоналните антители, блокиращи рецептори за агенти, стимулиращи растежа на раковите клетки, предизвикват редица нежелани странични реакции. *Interferon* (неспецифичен имунотерапевтичен агент), както и други средства за имунотерапия, повлияват нутритивния статус, предизвиквайки фебрилитет, треска, гадене, повръщане, диария и умора.⁸ Колони-стимулиращите фактори (GM-CSF и G-CSF), широко прилагани за лечение на неутропения, също могат да предизвикат треска, гадене повръщане и диария. Тези симптоми могат да предизвикат малнутриция, да доведат до загуба на тегло и да нарушат оздравителните и възстановителни процеси.

Нежеланите странични ефекти, предизвикано от лечението на КПМ, в голямата си част могат да бъдат избегнати, а ефектът им – минимализиран чрез внимателен скрининг и целенасочена оценка на пациента, която трябва да бъде направена преди започване на противотуморното лечение и да продължи не само в процеса на активно лечение, но и в периода на проследяване.⁸

Цели на нутритивното лечение при пациенти с уротелен карцином

Основната цел на нутритивното лечение е да спомогне за провеждане на планираното активно лечение без прекъсване и за бързо

възстановяване на нормалното и здравословно хранене, за да не се допусне малнутриция, загуба на мускулна маса, развитие на катаболно състояние и имунодефицит. Ползите от оптималния прием на хранителни вещества и калории при пациенти, провеждащи активно лечение или в реконвалесцентен период, са добре известни и документирани.⁴² При оценката на нутритивния статус трябва да се вземат предвид не само нуждите на пациента, но и неговото КНЖ и очакванията му; на базата на това трябва да се изготви план за хранителна подкрепа. Така при пациенти с авансирала болест нутритивната подкрепа не трябва да бъде насочена към възстановяване на телесното тегло, а към постигане на оптимален симптоматичен контрол. Храненето е от съществено значение и при пациенти, приключили своето лечение.⁴³ Препоръките за хранене при пациенти с КПМ не трябва да се фокусират единствено върху онкологичната болест, а трябва да интегрират както целите за превенция, така и целите за цялостно поддържане на оптимално здраве. Очакваната полза, както и издържаните от научна гледна точка доказателства, трябва да са в основата на даваните насоки.

Американското гружество за борба с рака дава следните препоръки (2012 г.)^{44, 45}:

1. *Редовна физическа активност.* Физическата активност е от първостепенно значение за контрол и поддържане на оптимално телесно тегло и намалява риска от развитие на редица злокачествени болести. Допълнителни ползи носят умерени и/или интензивни физически упражнения, най-малко за 30 минути дневно през повечето дни от седмицата.

2. *Избягване на наднорменото тегло и наддаването на тегло в зряла възраст.* Увеличеният калориен прием е в основата на натрупването на мазнини и е основен рисков фактор за развитието на рак.

3. *Ограничаване на консумацията на алкохол.* Консумацията на алкохол е рисков фактор както за редица онкологични заболявания, така и за възникване на злополуки и води до пристрастяване, въпреки че ниската до умерена консумация намалява риска от коронарна сърдечна болест; трябва да се вземат предвид обаче както фамилната история, така и индивидуалните предпочитания.

4. *Консумиране на плодове и зеленчуци.* Приемът на плодове и зеленчуци при възрастни вероятно не оказва голямо влияние върху честотата на онкологични болести, но намалява риска от развитие на сърдечносъдови заболявания.

5. *Консумиране на пълнозърнести храни и избягване на рафинирани въглехидрати и захар.* Редовна консумация на пълнозърнести продукти, вместо рафинирано брашно и захар, намалява риска от развитие на сърдечносъдови заболявания и диабет. Ефектът върху риска от развитието на рак не е напълно изяснен.

6. *Замяна на червено месо и млечни продукти с риба, ядки и бобови растения.* Консумация на червено месо увеличава риска от развитие на карцином на дебело и право черво, диабет и коронарна болест на сърцето, поради което трябва да се ограничава. Прекалената консумация на млечни продукти увеличава риска от развитие на простатен карцином. Риба, ядки и бобови растения са ценен източник на моно- и полиненаситени мазнини и растителни протеини и водят до по-ниска честота на сърдечносъдови заболявания и диабет.

7. *Да се обсъжда прием на вит. D.* Значителна част от населението, особено тези, които живеят в по-високи географски ширини, имат субоптимални нива на вит. D. Голяма част от възраст-

ното население може да има полза от допълнителен прием на 1000 UI *Вит. D*, особено в периоди на намалено слънчево греене. Допълнителен прием на *Вит. D* ще доведе най-малко до снижение на риска от костни фрактури, както и до възможно снижение на честотата на колоректален карцином и някои други видове рак.

Заклучение

Голямото количество информация кара болните с онкологични болести настоятелно да търсят начини не само да избегнат евентуални рискове, свързани с храненето и заболяването, но и често ги прави склонни да се подлагат на алтернативни диетични режими или да търсят начини как да включат в диетата си различни хранителни добавки. От научна гледна точка разбирането на въздействията и взаимодействията на хранителните фактори за превенция или развитие на онкологични болести не е лесно, ето защо и всяка препоръка, която се прави, трябва да бъде квалифицирана и научно добре обоснована.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1784-1793
2. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66 (6): 1191-1208
3. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer – the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (3): 206-215
4. Lipworth L, Tarone RE, Lund L, McLaughlin JK. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol* 2009; 1: 33-43
5. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7 (5): 245-257
6. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; (93): 88-96
7. Moyad MA. Review of lifestyle and CAM for miscellaneous urologic topics (bladder cancer, CP/CPPS, IC/PBS, kidney cancer): Part one. In: *Complementary & Alternative Medicine for Prostate and Urologic Health*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 231-47
8. Panah A, Tanabalan C. Diet and GU cancers. In: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM, editors. *Urological Oncology*. Second Edi. London: Springer-Verlag London; 2015. p. 209-218
9. Donato F, Boffetta P, Fazioli R, et al. Bladder cancer, tobacco smoking, coffee and alcohol drinking in Brescia, northern Italy. *Eur J Epidemiol* 1997; 13 (7): 795-800
10. Moyad MA. Bladder cancer prevention. Part I: What do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements? *Curr Opin Urol* 2003; 13 (5): 363-378
11. Yang P, Cartwright CA, Li J, et al. Arachidonic acid metabolism in human prostate cancer. *Int J Oncol* 2012; 41 (4): 1495-1503
12. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (Suppl. 3): 532S-538S
13. Villanueva CM, Cantor KP, King WD, et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 118 (8): 2040-2047
14. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340 (18): 1390-1397
15. Ros MM, Bas Bueno-De-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011; 128 (11): 2695-2708
16. Altwein JE. Primary prevention of bladder cancer. What's new? *NCBI Urol* 2007; 46 (6): 616-621
17. Mao Q-Q, Dai Y, Lin Y-W, et al. Milk consumption and bladder cancer risk: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer* 2011; 63 (8): 1263-1271

ХРАНЕНЕ И УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ...

18. Li F1, An SL, Zhou Y, et al. Milk and dairy consumption and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *NCBI Urol* 2011; 78 (6): 1298-1305
19. Brinkman MT, Karagas MR, Zens MS, et al. Minerals and vitamins and the risk of bladder cancer: Results from the New Hampshire Study. *Cancer Causes Control* 2010; 21 (4): 609-619
20. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence. *Curr Opin Urol* 2018; 28 (1): 62-79
21. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60 (4): 615-621
22. Wu X, Shu X. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: *Renal Cell Carcinoma: Molecular Features and Treatment Updates*. 2017
23. Daniel CR, Schwartz KL, Colt JS, et al. Meat-cooking mutagens and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105 (7): 1096-1104
24. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (1): 155-162
25. Daniel CR, Park Y, Chow WH, et al. Intake of fiber and fiber-rich plant foods is associated with a lower risk of renal cell carcinoma in a large US cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (5): 1036-1043
26. van Bokhorst-de van der Schueren MAE. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl. 2): S74-83
27. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. Vol. 87, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013. p. 172-200
28. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, et al. Nutritional support in cancer patients: A position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016; 7 (2): 131-135
29. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (4): 322-330
30. Mislav AR, Di Donato S, Hubbard J, et al. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. *J Geriatr Oncol* 2018; 9 (4): 382-392
31. Andrea PA, Bea P. Changes of the immune functions in patients with eating disorders. *Ideggyogy Sz* 2008; 61 (11-12): 381-384
32. The neutropenic diet reviewed: moving toward a safe food handling approach. *NCBI* 2020; Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870542
33. Jubelirer SJ. The benefit of the neutropenic diet: Fact or fiction? *Oncologist* 2011; 16 (5): 704-707
34. Ravasco P. Nutrition in cancer patients. *J Clin Med* 2019; 8 (8): 1211
35. D'Eliseo D, Velotti F. Omega-3 fatty acids and cancer cell cytotoxicity: Implications for multi-targeted cancer therapy. *J Clin Med* 2016; 5 (2): 15
36. McGuire M. Nutritional care of surgical oncology patients. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16 (2): 128-134
37. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJN. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004; 90 (12): 2278-2287
38. Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr* 2004; 134 (11): 3201S-3204S
39. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (5): 319-321
40. Cohen RB, Oudard S. Antiangiogenic therapy for advanced renal cell carcinoma: Management of treatment-related toxicities. *Invest New Drugs* 2012; 30 (5): 2066-2079
41. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1054-1060
42. Elliott L, Molseed LL, McCallum PD. The clinical guide to oncology nutrition. 2nd ed. Laura Elliott, Laura L. Molseed PDM, editors. American Dietetic Association, 2006. Available at: <https://www.clinicalguidetooncologynutrition.com/>
43. Barrera S, Demark-Wahnefried W. Nutrition during and after cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23 (Suppl. 2): 15

44. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (1): 30-67
45. Michels KB, Willett WC. Dietary Factors. In: DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p. 327

//

БЪРНАУТ В ОНКОЛОГИЧЕН ЕКИП
ЛИЧНИ И ОРГАНИЗАЦИОННИ СТРАТЕГИИ ЗА
СПРАВЯНЕ С ПРОФЕСИОНАЛЕН СТРЕС
ВЪЗМОЖНО ОБСЪЖДАНЕ В БАЛИНТОВА ГРУПА

//

Екатерина Виткова

Комплексен онкологичен център, Пловдив

БЪРНАУТ В ОНКОЛОГИЧЕН ЕКИП ЛИЧНИ И ОРГАНИЗАЦИОННИ СТРАТЕГИИ ЗА СПРАВЯНЕ С ПРОФЕСИОНАЛЕН СТРЕС ВЪЗМОЖНО ОБСЪЖДАНЕ В БАЛИНТОВА ГРУПА

Екатерина Виткова

Комплексен онкологичен център, Пловдив

ОБЗОР

В съвременния свят все по-често и открито се говори за синдром на бърнаут (СБ) и неговите негативни последици както за личността на професионалиста, така и за съдбата на конкретната организация. В тези дискусии не се подминава и фактът, че стресът като явление не може да бъде избегнат нито в личния, нито в професионалния живот. Стресът на работното място вече се превръща в изискване и това подсилва идеята, че успехът и престижът са невъзможни без стрес. Успешната кариерна удовлетвореност и себerealизация са стремежи на всеки съвременен човек, стига да не се превърне в ценност, за която се плаща висока цена.

Статията анализира съвременните стратегии (лични и организационни) за справяне с професионален стрес. Специално се разглежда Балинтовият подход (групи), като ефективна форма за справяне с емоционалното изтощение и за превенция на развитие на СБ.

Увод

Като психолог с известен професионален опит в онкологичен център, мога да твърдя, че онкологичната практика е една от най-трудните и стресиращи области на медицината. Онколозите ежедневно са изправени пред предизвикателства, свързани с живота и смъртта, прилагат силно токсични терапии, трябва да се справят с бързия темп на развитие на науката онкология, в същото време трябва да бъдат внимателни в комуникацията с пациентите при осигу-

ряването на медикаментозно и палиативно лечение. Това ги поставя в ежедневни ситуации на стрес. Професионалният стрес действа продължително и има последици, които могат да се проявят след дълъг период от време.

Като Балинтов лидер споделям, че провеждането на Балинтови групи с медицинския персонал в онкологичен център е ефективна форма за справяне с емоционалното изтощение на специалистите и превенция на развитието на синдрома на бърнаут. В процеса на групата става възможно да се об-

сдвят т.нар. „трудни пациенти”, да се експресират преживяванията на специалиста в безопасна среда. Присъствието на членовете и обсъждането в групата осигурява възможност за себerefлексия, свързана с взаимоотношението специалист-пациент.¹ Това е форма на подкрепа на персонала, която индиректно повишава професионалната удовлетвореност, подобрява комуникацията с пациентите, а понякога може да разреши и проблеми от междуличностен характер, съществуващи в екипа.

Бърнаут в онкологичните екипи

Най-често се приема, че бърнаут е отрицателно психично състояние в резултат на непреодолян работен стрес, което се изразява с настъпващи промени в емоционалната сфера, свързани с промяна в мотивацията и поведението, достигащи до крайни варианти на дистанциране от работа и колектив, нежелание и дори отказ от изпълняване на професионалните задължения. В този смисъл синдромът има много общо с депресията. Определя се с усещане за емоционална и физическа умора, изтощение, отпадналост и хронично енергийно изчерпване на ресурсите.² Описан е за първи път от американския психолог Хърбърт Фройденбергер в книгата му от 1980 г. *Burnout: Високата цена на високото постижение*. Той определи „изгарянето“ като „изчезване на мотивацията или стимула, особено когато нещата са посветени на дадена кауза, но не дават желаните резултати“. Оттогава това описание е разработено от Maslach и се измерва с въпросник, който включва три основни компонента: (1) емоционално изтощение, (2) деперсонализация и (3) усещане за намалена личностна реализация.^{2,3}

Този професионален „синдром“ е резултат на стрес сред медицинските специалисти на фона на работната среда и е свързан

с депресия, самоубийствени мисли, медицински грешки, влошено качество на грижите към пациентите и намалена удовлетвореност от положения труд.⁴ В последно време се приема, че проблемът се задълбочава и обостря вследствие от изискванията на съвременните здравни системи. Проучванията отчитат свързани фактори като понижен контрол и понижена автономност при работа и неефективно използване на времето поради административни изисквания. Освен това лекарите са особено предразположени към бърнаут поради присъщи черти като конкурентоспособност, себеотричане и високо отговорна работа в медицинска среда, която подчертава перфекционизма и забавеното удовлетворение от дейността.

Британски изследвания, свързани с бърнаут, сочат, че той се проявява при 35% от онколози интернисти, в 38% при онколози лъче- и химиотерапевти и между 28% до 36% при хирурзи онколози. Общо между 28% до 45% от онколозите развиват бърнаут.⁴ Последни мултиспециализирани проучвания сочат, че уролозите имат по-висока степен на „прегаряне“ (до 63,6%) в сравнение с лекари от други специалности; в САЩ процентът сред уролози се е увеличил от 41% през 2011 г. до 64% през 2014 г.

За кого съществува риск от синдром на бърнаут

Метафорично изразено, състоянието на професионалното изтощение може да се илюстрира с класическия текст от *Маалкият принц* на Сент Екзюпери, когато героят посещава планетата на фенерджията.

– *Имам ужасен занаят. По-рано имаше смисъл. Гасях фенера сутрин, а вечер го палех. През остатъка от деня можех да почивам, а през остатъка от нощта – да спя...*

– *Промени ли се нареждането от тогава?*

БЪРНАУТ В ОНКОЛОГИЧЕН ЕКИП

– Наредждането не се промени – каза фенерджията. – Тъкмо в това е нещастие-то! От година на година моята планета се върти все по-бързо, а наредждането не се променя!

– И? – рече малкият принц.

– И сега тя се завърта веднъж в минута, ето защо нямам секунда почивка. Паля и гася всяка минута

В този персонаж се откриват характерните симптоми на професионалното изчерпване, които се изразяват в загуба на смисъл от работата, хронично недоспиване, липса на удовлетвореност от положения труд, поглъщаща рутинна и липса на почивка за възстановяване на работоспособността.

Голяма част от медицинските специалисти „прегарят” вследствие на невъзможност да се използват стратегии за справяне с хроничния стрес на работното място.⁵ Типичният профил на специалистите, които са изложени на риск от бърнаут, е от поведенческият „тип АЕ“.^{6,7} Те се отличават със следните личностни черти в професията:

- ентузиазирани и неуморими;
- прекалено възискателни към себе си и другите;
- перфекционисти;
- предпочитат да се борят, вместо да бягат в моменти на трудности и кризи в професионален и личен план;
- постоянно се стремят към нововъведения;
- преодоляват препятствия и ограничения, без да търсят помощ от колеги и сътрудници.

Според *Cherniss*^{6,7}, който е сред първите изследователи, предложили дефиниция за професионално „прегаряне“, синдромът на бърнаут като динамичен процес се подчиня-

ва на определена логика на развитие, според която нагласите и поведението на индивида се променят в негативна посока в резултат от претоварване от работата и протича в три етапа. Първи етап включва дисбаланс между ресурсите за справяне и предизвикателствата на работното място. Вторият етап се свързва с непосредствените моменти на краткотрайно емоционално напрежение, умора и изтощение. Третият етап се състои от редица промени в нагласите и поведението, например склонност да се отнасяш с пациентите с безразличие или проява на цинично пренебрежение към околните и стремеж към задоволяване на собствените си нужди (защитен копинг). В резюме може да се каже, че развитието на този синдром сред медицинските специалисти влияе негативно върху: грижата за пациента; комуникацията специалист-пациент и специалист-специалист; личните взаимоотношения; цялостното качество на живот.

Копинг стратегии за справяне с хроничния стрес и бърнаут при онколози

Лични копинг стратегии. Копинг стратегии за справяне с хроничния стрес и бърнаут в онкологичните екипи се основават на създаването на подходящи нагласи и действия за промяна на стрес-образуващия начин на живот.⁸ Редица изследвания сочат, че всеки може успешно да развива своята устойчивост на дистрес, постепенно променяйки начина си на живот. Стратегии за справяне с деструктивните последици от стреса чрез промяна на типа поведение са предложени от центъра по здравна психология към Английската национална здравна служба (NHS foundation trust).^{7,8}

Съществуват две ефективни техники за овладяване на стреса чрез промяна на поведението, известни като „осъзнаване”

(drilling) и „подсещане” (cueing).⁹ Цел на техниката на „осъзнаване” е първо да разберем кое в нашето поведение провокира състояние на дистрес. Осъзнаването е насочено към разпознаване на стресорите и тяхното токсично влияние върху здравето ни. Когато установим, че компулсивно извършваме няколко дейности едновременно (мулти-таскинг), трябва да се опитаме да променим този навик, като се занимаваме само с едно нещо в определен момент. Техника на „подсещане” има за цел да подпомогне решението за промяна на стресогенно поведение с помощта на ясни и навременни напомнания чрез бележки, етикети на работното място, използване на определени предмети със символно значение и други за напомняне. Предложените техники нямат претенцията да изчерпят разнообразието от начините за справяне с работния стрес, а целта е по-скоро да насочат и ориентират всеки специалист към избор на собствен начин за справяне с дистреса в ежедневието.

Прилагането на методите за развитие на устойчивост към хроничен стрес чрез преосмисляне и адаптация на поведението подпомагат преминаването към по-здравословен начин на живот. Решенията за промените, които могат да се предприемат, са свързани с начина на живот, приоритизиране на задачи, балансиране на работна дейност и почивка. Според NHS foundation trust изграждането на стратегия, свързана със стила на живот, е важна стъпка към справяне с хроничния стрес и превенция на бърнаут сред медицинските специалисти.^{10, 11}

Организационни копинг стратегии.

Организационните стратегии за намаляване и избягване на стрес на работното място са свързани с провеждане на периодичен скрининг чрез специализирани въпросници, създаване на организационна култура, свързана с избягване на източниците на стрес в работна среда и ограничаваща възможност-

ите за развитие на бърнаут. Трябва да се развива и насърчава персоналната осведоменост на специалистите за разбирането и разпознаването на синдрома на „прегаряне“ и да се разработват програми по уелнес чрез семинари и лекции от обучени треньори.^{11, 12}

Част от организационната култура, насочена към превенция на бърнаут в медицински заведения, е провеждането на Балинтови групи с персонала, в които става възможно да се експресират преживяванията на специалиста, да се създаде пространство за обсъждане на т.нар. „трудни пациенти” и да се решат проблеми от мултидисциплинарен характер.

Балинтова група с онкологичен екип.

Балинтовата група, провеждана в болница, представлява особеност и в същото време предизвикателство, тъй като се провежда с членове, които вече се познават и трябва да поддържат отношения на сътрудничество. Опитът на участниците да „видят” пациента, с когото често са се срещали, с „очите” на водещия, който трябва да анализира връзката на специалиста с конкретния пациент, може да създаде известни затруднения. В същото време съществуващите отношенията между членовете на Балинтовата група могат да бъдат подобрени чрез съвместното им участие в групата. Групата, подобно на „контейнер”, приема съдържанието, предоставено от споделящия специалист (референт), преработва го и го прави достъпно за реинтеграция. Участието на всеки член в груповия процес служи като „терапевтична намеса” към референта и въпреки че по своята същност Балинтовата група не е терапевтична, тя в някакъв смисъл оказва терапевтичен ефект както за референта, така и за всички участници в групата. Ефектът, който се постига, е намаляване на отрицателния заряд на преживяванията на специалиста, свързани с конкретния случай. Като цяло, Балинтовите групи, провеждани

БЪРНАУТ В ОНКОЛОГИЧЕН ЕКИП

с медицински екип, помагат на специалистите да разберат своите пациенти и начина, по който те самите се свързват с тях, което прави комуникацията по-ефективна.

Заклучение

Професионалният стрес действа прогължително върху специалистите и има последиствия, които могат да се проявят след дълъг период от време. Специалистите, които работят с онкологично болни пациенти са изправени пред висок риск от емоционално изчерпване, морално страдание и умора от състрадание. Бърнаут в онкологични екипи вече се признава за често срещано, но много изчерпващо емоционално състояние. Определя се като загуба на ентузиазъм в работата и липса на удовлетвореност от положения труд.

От съществено значение е в организационната култура на здравните заведения да бъде заложено разработването на програми за превенция и справяне с професионалното „прегаряне“. Личните и организационни копинг стратегии създават устойчивост към хроничния стрес и превентират развитието на бърнаут. Те подпомагат личността да вземе решения за промяна към водене на по-здравословен живот. Решението за промените обуславя качеството на стила на живот. Провеждането на Балинтови групи с медицинския персонал е ефективен начин за преодоляване на стреса в работната среда. Балинтовия подход се явява форма, която обединява личните и организационни стратегии за справяне с професионалния стрес и превентира развитието на бърнаут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balint M. Psycho-analysis and medical practice. *Int J Psycho-Anal* 1966; 47: 54-62
2. Grunfeld ET, Whelan TJ, Zitzelsberger L, et al. Cancer care workers in Ontario: Prevalence of burnout, job stress and job satisfaction. *CMAJ* 2000; 163 (2): 166-169
3. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occ Behav* 1981; 2: 99-113
4. Balboni MJ, Sullivan A, Amobi A, et al. Why is spiritual care infrequent at the end of life? Spiritual care perceptions among patients, nurses, and physicians and the role of training. *J Clin Oncol* 2013; 31 (4): 461-467
5. Ramirez AJ, Graham J, Richards MA, et al. Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. *Br J Cancer* 1995; 71 (6): 1263-1269
6. Gutitus CW. Staff burnout: Job stress in the Human Services. Beverly Hills, CA: Sage 1980. *J Teach Edu* 1981; 32 (4)
7. Yanakiev Y. Diagnosis of burnout syndrome and prevention and coping strategies among educational specialists and social workers: actual projects and trends. In Scientific heritage of L.I. Bojovic and the contemporary educational psychology. Plovdiv: Plovdiv University Publishing House, 2019; pp. 33-43 (in Bulgarian with an English abstract). ISBN 978-5-94051-145-8
8. Choen S, Kessler RC, Gordon LU. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. In: Measuring stress: A guide for Health and Social Scientists. Oxford: Oxford University Press, 1995
9. Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *J Am Med Assoc* 1959; 169: 1286-1296
10. Swetz KM, Harrington SE, Matsuyama RK, et al. Strategies for avoiding burnout in hospice and palliative medicine: Peer advice for physicians on achieving longevity and fulfillment. *J Palliat Med* 2009; 12 (9): 773-777
11. Bowman J. Dealing with job stress: peer support, time management, and self-care are key. *Prof Case Manag* 2007; 12 (5): 252-253
12. Shanafelt TD, Novotny P, Johnson ME, et al. The well-being and personal wellness promotion strategies of medical oncologists in the North Central Cancer Treatment Group. *Oncology* 2005; 68 (1): 23-32



ЭКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

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

НСБААХЗ – 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 Желязко АРАБАДЖИЕВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Захари ЗАХАРИЕВ

МБАЛ Уни Хоспитал - Панагюрище

доц. д-р Иво ГЕРГОВ

УСБАЛО – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

доц. д-р Калоян ДАВИДОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – 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

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

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор
доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Графичен и компютърен дизайн
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2020

ISBN 978-619-7094-51-0



9 786197 094510

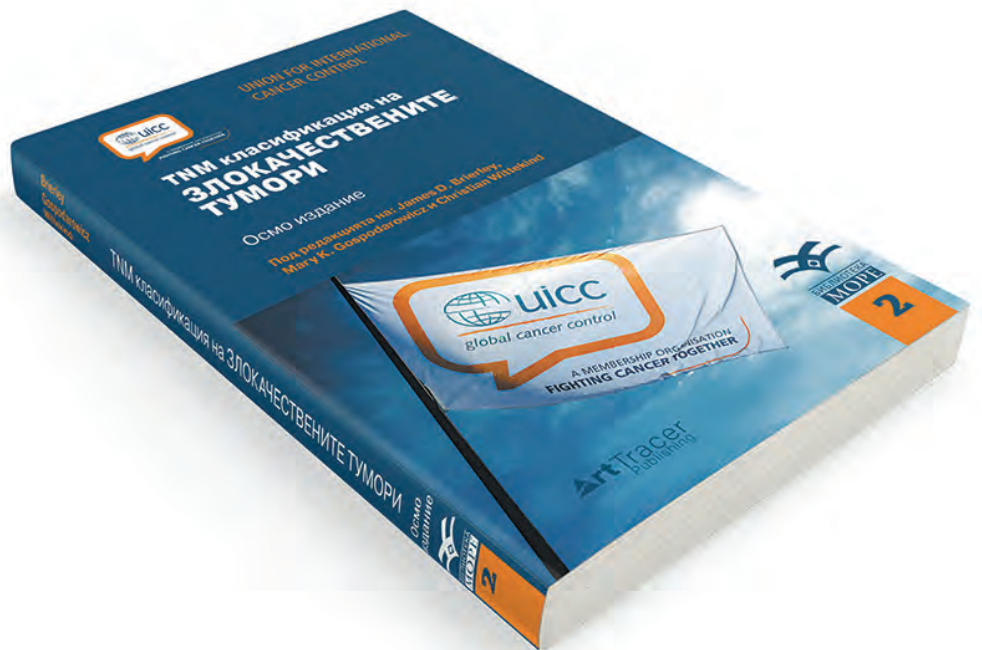


Бiblioteca *МОРЕ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Бiblioteca *МОРЕ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Бiblioteca *МОРЕ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематики, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Бiblioteca *МОРЕ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.





МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ
ОНКОЛОГИЧНИ
РАЗГОВОРИ И
ЕКСТРАКТИ

ДВНАДЕСЕТА
НАЦИОНАЛНА
КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ
ПАНКРЕАСНИ
ТУМОРИ

14–16 октомври 2021
Варна



Lilly



Johnson & Johnson



9 786197 094510