



Гидия на лъчетерапевтите в България

Национални стандарти за лъчелечение на карцинома на пикочния мехур

Приети с консенсус на Годишния събор на ГЛБ, 2021

Разработили и оформили:

Т Хаджиева, З.Захариев К. Недев

ЛЪЧЕЛЕЧЕБНИ СТАНДАРТИ ОСНОВНА ФИЛОСОФИЯ И ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ИЗГРАЖДАНЕ

Дефиниция: Систематично разработвани правила за добра медицинска практика при вземане на решение за лъчелечение на пациенти. Те получават законова сила след приемане от ГЛБ чрез общо съгласие (консенсус)

1. Задачи на лъчелечебните стандарти

- Да ограничат отклоненията от правилата в лъчелечебната практика
- Да ограничат възможността за отрицателно влияние на ресурсните възможности на дадено лечебно заведение върху лечението на болни
- Да осигурят възможности за въвеждане на нови лечебни стратегии

2. Източници за изграждане на медицинските стандарти

- Стандартите изграждат т.н. медицина, основана на доказателства
- Не винаги за всички случаи има получени доказателства с висока степен на достоверност (рандомизирани проучвания с висока статистическа значимост, мета-анализ)
- Стандартите открояват разликата между доказателствената медицина и мнения, становища, популярни в практиката, които противоречат на по-късно получените доказателства.
- Стандартите се приемат в определено време, поради което носят ограниченията на времето и трябва периодично да бъдат актуализирани
- Стандартите са хармонизирани с европейските правила, но отразяват българските културни и социални разлики
- Стандартите са създадени да улесняват и подпомагат специалистите в грижите им за здравето на пациента.
- Създадените от медицински специалисти стандарти не трябва да се използват за законови санкции извън лекарското съсловие.
- Стандартите предлагат, вместо да изискват, поради това, те не бива да бъдат прекалено строги и да ограничават свободата на вземане на решение.
- Едновременно с това трябва да се предвиждат правно-медицински възможности за санкциониране на личност, която практикува извън приетите стандарти.

Въведение

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

В България заболяемостта (43.3/100000) и смъртността (17.8/100000) от карцином на пикочен мехур при мъже са по-ниски от средните за ЕС-27. При жени показателите също са малко по-ниски от тези за ЕС-27: заболяемост 10.5 и смъртност 3.5¹

Диагностичен алгоритъм

1. Бимануална палпация под анестезия
2. Диагностична цистоскопия и уретероскопия с фотодинамична диагностика или с теснолентова светлина с биопсия
3. Образни изследвания
 - Трансабдоминален ултразвук
 - Мултипараметрична магнитнорезонансна томография със система за стратификация на риска VI-RADS при диагностика и стадиране на T и N
 - За оценка на отговор към неoadювантна терапия чрез магнитнорезонансна томография се използва видимия дифузионен коефициент (ADC) и негови деривати като предиктивен биомаркер
 - КТ за оценка на M
 - Хибридни функционални образни PET/CT-методи оценка на метастатични лезии), но само ако обектите са локализирани извън структурите на пикочо-отделителната система.
 - Хибридни функционални образни SPECT/CT -целотелесна костна сцинтиграфия за стадиране и решение за вид лечение

Хистологична диагноза след биопсия или операция²

Хистологична оценка на класификационните варианти при тумори на уринарен тракт

се извършва съобразно WHO/ISUP, 2016 г. / виж Приложение 1 /

Молекулярни маркери

Препоръчва се изследване на нива на PDL1-експресия, за ефективност на първа линия имунотерапия ³

Състояние на пациента

При всички пациенти с уротелен карцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на Karnofsky и/или ECOG/ WHO за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.

Количествената оценка на PS има прогностична и предиктивна стойност.

Стадиране ⁴

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

Принципи на лечение

1. Хирургичен метод

- ✓ **Трансуретрална резекция на уротелни карциноми** - повторна трансуретрална резекция се препоръчва категорично при съмнение за непълна резекция на туморна формация на първи акт, при липса на детрузорен мускул в материал след първична трансуретрална резекция и във всички случаи на тумор T1.
- ✓ **Парциална резекция на пикочен мехур** – следва да бъде извършвана с разширена тазова лимфна дисекция, идентична на тази при радикална цистектомия; липсата ѝ води до компроментиране на онкологичната ефективност както на парциалната цистектомия, така и на евентуалната последваща спасителна радикална цистектомия.
Провеждането на ѝ налага изключително тясно мултидисциплинарно сътрудничество, строг протокол на проследяване и значително ниво на кооперативност на пациента.

- ✓ Пациенти, лекувани с парциална **цистектомия**, остават с висок риск за интравезикален рецидив и трябва да подлежат на строго периодично наблюдение по утвърдена схема и методики, подобни на тези, използвани след трансуретрална туморна резекция по повод мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур.

✓ **Радикална цистектомия/цистопростатектомия**

Радикална цистектомия е „златен стандарт“ за хирургично лечение на мускулно инвазивен и високо рискови случаи на мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур

Тя се комбинира с разширена тазова лимфна дисекция пред регионална такава с цел подобряване на обща и карцином-специфична преживяемост и редукция на честота на рецидиви

Радикалната цистектомия, като метод за дефинитивно лечение, дава най-висока онкологична ефективност, но с цената на значителна периоперативна и ранна постоперативна морбидност и смъртност, висока честота на усложнения и значително нарушаване на качеството на живот

ЛЕЧЕБНА СТРАТЕГИЯ ПО СТАДИИ

При суперфициални тумори pT1

- ТУР,
- Интравезикална имунотерапия при high grade
- Интравезикална химиотерапия при low grade
- При VCG-рефрактерен висок риск мускулно неинвазивен карцином на пикочен мехур, вкл. карцином *in situ*, неподходящи за радикална цистектомия се обсъжда системна терапия с чекпойнт-инхибитор *pembrolizumab*
- Цистектомия при T1 G3 след рецидив от интравезикално лечение
- Тримодално лечение - след рецидив от интравезикално лечение

При мускулно- инвазивен тумор: pT2-T3

- Цистектомия
- Тримодално лечение

Орган-съхраняващ протокол на лечение - тримодална терапия

Тя включва:

- ✓ Радикална? трансуретрална резекция на пикочен мехур,
- ✓ Едновременно химиолъчелечение
- ✓ с последващо цистоскопско проследяване като алтернатива на цистектомия.

Изисква мултидисциплинарен подход и експертиза за прилагането му!

Показания:

- ✓ малък тумор в стадий T2, без *in situ* компонента,
- ✓ без хидронефроза,
- ✓ без лимфогенни метастази,
- ✓ възможност за максимална радикална трансуретрална резекция на пикочен мехур с последващо цистоскопско проследяване,
- ✓ добра функция на пикочен мехур
- ✓ добър пърформанс статус (до 2 по ECOG)
- ✓

Перкутанно лъчелечение в рамките на тримодална терапия

1. Прилагане на високо-технологични методи – модулирано по интензитет лъчелечение /IMRT/
2. Лъчелечение, ръководено чрез образи /IMRTc IGRT/
3. КМО -облъчване на целия пикочен мехур, със или без тазови лимфни басейни, с доза 39.6-50.4 Gy чрез конвенционално фракциониране (1.8-2.0 дневно). /вж приложение 2 ; техники на лъчелечение:/
4. Облъчването на тазови лимфни басейни зависи от коморбидност на пациента и токсичност на едновременното лъчехимиолечение.
5. След ендоскопска оценка на облъчването след 39.6-50.4 Gy ,свърхдозирание до 66 Gy в тумор и лимфогенни метастази.
6. Възможен избор е 55 Gy в 20 фракции с едновременно свърхдозирание в тумора
7. Толерантните дози на органите под риск са изложени в приложение 2
8. За химиотерапия, комбинирана с лъчелечение, може да се използват комбинации :
 - ✓ cisplatin + 5-fluorouracil,
 - ✓ cisplatin + paclitaxel,
 - ✓ 5-fluorouracil + mitomycine
 - ✓ самостоятелно cisplatin.

Дефинитивно лъчелечение

1. **Дефинитивно лъчелечение не е алтернатива на радикалната цистектомия** [умерено качество на доказателства].
2. **Съчетано перкутанно лъчелечение с интерстициална брахитерапия**
 Може да се приложи като алтернатива на цистектомия само в центрове с експертиза за брахитерапия. Индикации ;T1–T3, cN0, pN0, cM0 и единичен тумор с диаметър ≤ 5 cm; относително противопоказание е локализация в мехурна шийка.
 Техниката изисква колаборация на уролози и лъчетерапевти и засега не е разработена в България. Може да се направи по отворен метод или лапароскопски
3. При пациенти с медицински противопоказания за хирургия или за едновременно лъчехимиолечение може да се опита дефинитивно лъчелечение като орган-съхраняващ подход, но с ниска ефективност и висок процент рецидиви.
4. Мишени обеми / GTV, CTV, PTV в приложение 2/
5. Дози 60-66 Gy в пикочния мехур следва да се прилагат само с високо технологични техники – модулирано по интензитет лъчелечение, ръководено чрез образи, водещо до ниска степен на късни радиационни ефекти в пикочен мехур (запазена функция) и чревен тракт. Облъчване на лимфни басейни при cN0 трябва да се обсъжда във връзка с лъчеви реакции и коморбидност. Високи дози над 56-60 Gy в пикочен мехур и лимфни метастази трябва да се аплицират в малки обеми като свърхдозирание. Възможна техника е 55 Gy в 20 фракции с едновременно свърхдозирание в тумор.
6. Дефинитивно лъчелечение трябва да се обсъжда само при липса на хидронефроза и на in situ карциномен компонент

Следоперативно лъчелечение след радикална цистектомия

Индикации:

- ✓ висок риск за локорегионален рецидив (стадий pT3/4 и/или pN1,
- ✓ и/или лимитирана лимфна дисекция,
- ✓ и/или позитивна резекционна линия
- ✓

Обеми и дози - тазови лимфни възли без включване на ложе на пикочен мехур при негативни оперативни граници Ro резекциял, при R1-R2 включване и на ложето на пикочния мехур ; дози: 45-50.4 Gy, д с 1.8-2 Gy дневна доза за 4 до 5.5 седмици.

- ✓ Създадени са международни препоръки за контуриране на ложето на пикочен мехур с препоръка за облъчване при позитивна резекционна линия.⁵
- ✓ Модулирано по интензитет лъчелечение е метод на избор поради съществено редуциране на дози в критични органи и вероятност за ниски късни чревни последици.
- ✓ Следоперативно лъчелечение стартира обикновено 8-12 седмици след хирургия при възстановени пациенти с PS ≤ 2.
- ✓ Може да се комбинира с адювантна химиотерапия

Лъчелечение при рецидив

1. При рецидив след интравезикална химио или имунотерапия при pT1 тримодалното лечение е метод на избор
2. При изолирани локални рецидиви на уротелен карцином на пикочен мехур може да се обсъжда екстракраниална радиохирургия с радикална цел, в зависимост от разположение до нормални органи и тъкани и да се прилага само в специализирани за този метод лъчелечебни центрове.
3. В насоките на Американското и Европейското дружества по урология и радиационна онкология самостоятелно ЛЛ при рецидивна болест се **препоръчва само в палиативен аспект**, макар с радикални дози, ако са налице противопоказания за хирургия или на химиотерапия⁶⁻⁷
4. При локо-регионален рецидив за контрол на симптоми / болка и кървене/ може да се приложи самостоятелно палиативно лъчелечение и евентуално повторно облъчване

Палиативно лъчелечение

За намаляване на локо-регионалните симптоми се препоръчва следното фракциониране:

- ✓ 21 Gy в 3 фракции в рамките на 1 седмица
- ✓ 30–36 Gy в 5-6 фракции
- ✓ единична фракция 6–8 Gy при неподходящи за по-горните режими пациенти
- ✓ При останалите видове метастази –се прилагат обичайните фракции, валидни за всички нозологии.

Лъчелечение при олигометастатична болест

1. Увод към проблема

Въз основа на ситематичен обзор на литературата и Delphi консенсус е оформен съвместен документ на ASTRO и ESTRO за регистриране на 6 параметъра, описващи ОМБ: хистология, разпространение, време на поява, вид на лечение, основни показатели за ефект, влияние на технология на лечение⁸.

Основни становища с висока доказателствена стойност (въз основа на литературни данни и мнение на водещи световни експерти) са:

- ✓ концепцията за ОМБ е независима от първичен тумор и хистология, както и от локализация на метастази;
- ✓ понастоящем липсват валидирани биомаркери, които да разграничават поли- и олигометастатична болест;
- ✓ няма биологични доказателства, ограничаващи максимален брой метастази и максимален размер на лезия за безопасна аблативна радиохирургия;
- ✓ образни методи за детекция на ОМБ включват КТ на цяло тяло, магнитнорезонансна томография (МРТ) на мозък, а PET/CT е препоръчителна с 91% консенсус.
- ✓ Критериите за оценка на ефекта от ЕКРХ се подреждат както следва: ОП, преживяемост без болест (ПББ) или преживяемост без прогресия (ПБП) – 100%; локална токсичност – 100%; качество на живот, цена, отлагане или забавяне на системно лечение, възможност за оставане на същата системна терапия – с намаляване на консенсуса от 80% до 91%; ЕКРХ е изискване само по себе си за ЛЛ на ОМБ – 92%; независимо от вариациите в литературата⁸

Екстракраниална радиохирургия в мултидисциплинарен подход

1. Екстракраниална радиохирургия е метод на избор за ефективно лъчелечение при олигометастатичен карцином, алтернативна на хирургия
2. Прилагането ѝ не зависи от хистологичен вариант, локализация (костни, белодробни, мекотъканни, лимфни и др.), с размер, позволяващ безопасна аблативна доза, в зависимост от околните органи.
3. Прилага се само с модулирано по интензитет лъчелечение, контролирано с образи, големи фракции според органите под риск около метастазата, с минимална биологично ефективна доза BED 100 Gy при $\alpha\beta - 10$.
4. Извършва се на подходяща лъчетерапевтична апаратура
5. След дефинитивно лечение на олигометастатична болест трябва да се провежда системно лечение с имунотерапия или химиотерапия

КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

За радикално ЛЛ:

Абсолютни: хеморагичен улцерозен колит, инфекциозни заболявания, уремия

Относителни: тежък колит, фистули, непосредствено настъпила фрактура на тазови кости, хеморагичен цистит, уросепсис.

За палиативно ЛЛ:

Абсолютни: състояние на безсъзнание, инфекциозно заболяване

ЛЪЧЕВИ РЕАКЦИИ И УСЛОЖНЕНИЯ /ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ 2 /

Литература:

1. European Cancer Information System – ECIS. European Commission, 2020, accessed on 23/07/2020, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
2. Grignon DJ, Al-Ahmadie H, Algaba F, et al. Infiltrating urothelial carcinoma in WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4th ed., IACR: Lyon 2016; 81-98
3. Davis and Patel The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immun Ther Cancer* 2019; 7: 278: 1-8
4. Урологични тумори. В: Brierley JD, Gospodarowicz МК, Wittekind С (ред.). TNM класификация на злокачествените тумори. Осмо издание. UICC, 2017, стр. 203-225. Лицензиран превод на български: Надя Димитрова. Арт Трейсър, 2020
5. Baumann BC, Bosch WR, Bahl A, et al. Development and validation of Consensus contouring guidelines for adjuvant radiation therapy for bladder cancer after radical cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 78
6. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017; 198 (3): 552-559
7. EAU-ESMO Consensus Statements on the management of advanced and variant bladder cancer – An International Collaborative Multistakeholder Effort. *Eur Urol* 2019; 77 (2): 223-250
8. Y, M Guckenberger, D Gomez, et al. Definition of oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO Consensus Document 2-3 <https://www.semanticscholar.org/paper/Definition-of-Oligometastatic-Disease-from-a-%3A-1-an-Lievens-Guckenberger/09b2e75d567490c6010d11eec7ce3187418e25a2>