

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на мочен меур**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Уротелијалниот карцином е опишан и како карацином на мочен меур и 10ти најчест карцином на светско ниво со приближно 549000 нови случаи и 200000 смртни случаи во 2018г. Највисока стапка на инциденца е забележана во Јужна Европа (Грција, Шпанија, Италија) и Западна Европа (Белгија и Холандија). Најважен ризик фактор за карцином на мочен меур е пушењето што се сретнува кај 50% од случаите, а по него професионалната експозиција на ароматични амини и јонизирачката радијација.

Дијагноза , патологија и молекуларна биологија

Безболна хематурија е најчесто присутниот симптом кај карцином на мочен меур и при појава редовно треба да се доиследи. Други чести симптоми вклучуваат дизурија, зачестена фреквенција и и/или ургентност за уринирање. УЗ на мочен меур или дијагностички имидинг може да детектира постоење на интралуминална маса во мочен меур, но финалната дијагноза е базирана на цистоскопски преглед и хистолошка евалуација на ткиво земена со cold-cup биопсија или трансуретрална ресекција на тумор во мочен меур (TURBT). Кога и да е можно потребно е да се направи комплетна ресекција на туморското ткиво. Присуството на ламина проприа и мусулот детрузор во ресецираниот материјал е од основна важност за точно стејдирање во повеќето случаи. Истовремениот карцином in situ (CIS) е неповолен прогностички фактор, затоа потребно е да се земе биопсија на мочен меур од сомнителен уротел и од мукозата со нормален изглед кај пациентите со позитивна цитологија или историја на високо градусен неинвазивен карцином на мочен меур (NMIBC). За детектирање на папиларните тумори на уринарниот тракт се користи КТ или МРИ урографија. Менаџирањето на карциномот на мочниот меур е базирано на патолошкиот наод од биопсијата, со посебно внимание на хистологијата, градусот и длабочината на инвазија. Муксулната инвазија (MIBC) треба да биде групирана во согласност UICC TNM и AJCC TNM стејдинг системите.

Патологија/ молекуларна биологија

Патолошката дијагноза треба да се направи во согласност со касификацијата на WHO од 2016г. Приближно 75% од пациентите се презентираат со NMIBC pTa-pT1, pTis. Најголем дел од пациентите со MIBC (pT2a-pT4b) се дијагностицирани со примарен инвазивен карцином на мочен меур и околу 15% имаат предходна историја на NMIBC. Сите MIBC се сметаат за високо градусни. TURBT или биопсија на мочен меур овозможува стејдирање до T2. Клинички T3 и T4 се идентификува со дијагностички имидинг. NMIBC се градуира како ниско или високо градусен според последните критериуми на WHO од 2016.

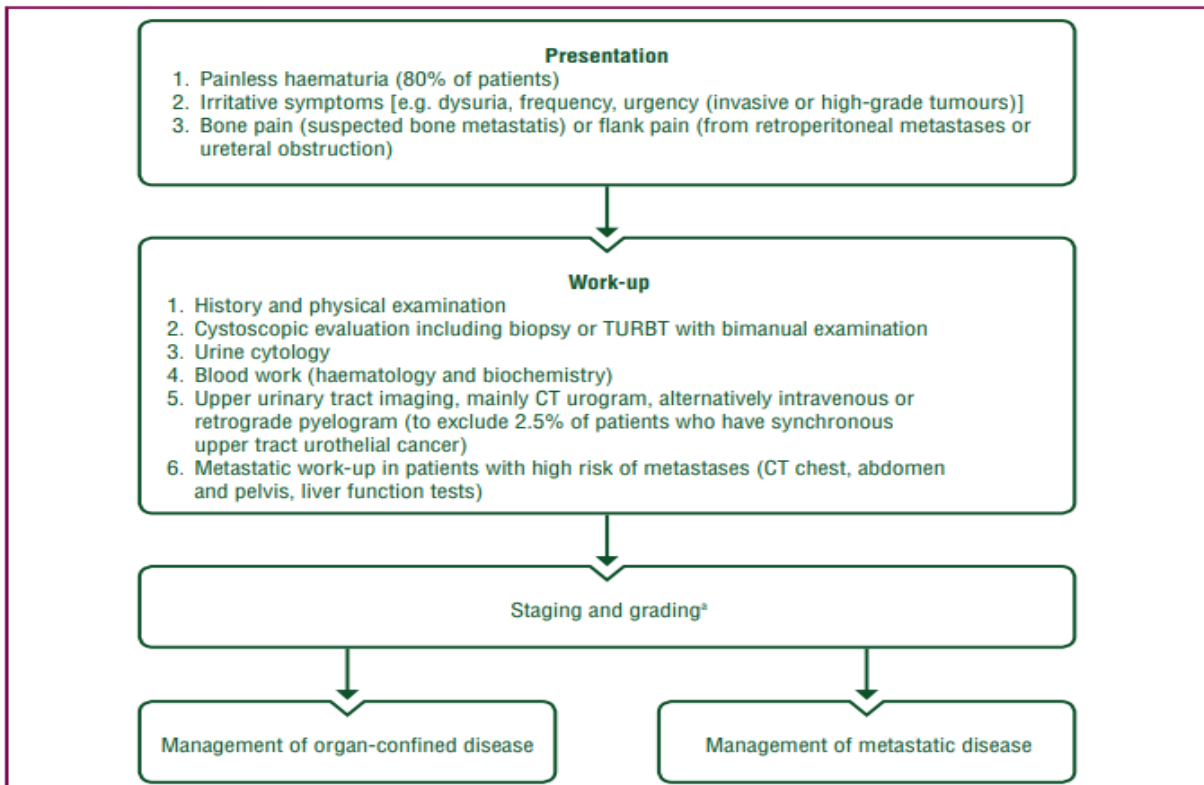


Figure 1. Diagnostic work-up of patient with suspected bladder cancer.

90% од карциномите на горен и долен уринарен тракт се од уротелијално потекло со или без други варијанти. Присуството на друга морфологија треба да биде внесено во патолошкиот извештај. Ако во 95% од примерокот се работи за сквамозен или аденокарцином карциномот треба да се смета како чист сквамозен/аденокарцином. Останатите хистолошки варијанти вклучуваат микроцитен, микропапиларен, лимфоепителен, саркоматозен и др. Ситноклеточниот/неуроендокрин подтип треба да се специфира кога и во кој процент е присутен.

Во напреднат сетинг на болеста се реализираат дополнителни молекуларни иследувања. Онкогената алтерација FGFR (ДНА алтерација на рецептори за фибробластичен фактор на раст) и други форми на имуно - онколошки биомаркерски тестирања како PD-L1 експресија се користат за прецизна селекција на пациенти. Постојат мултипли методи за биомаркерски мерења и клиничарите треба да ги следат ЕМА насоките за PD-L. Молекуларната подтип класификација, FGFR и PD-L1 статусот не се бараат рутински. Генските тестирања (PCR и next-generation базирано секвенционирање) треба да се користат за детекција на FGFR2/3 мутации и фузии.

Table 1. Risk group stratification of patients with NMIBC and treatment recommendations		
Risk group stratification	Characteristics	Treatment recommendations
Low-risk tumours	Primary, solitary, Ta G1 (PUNLMP, LG), <3 cm, no CIS	One immediate instillation of intravesical ChT after TURBT [I, A] followed by cystoscopic surveillance
Intermediate-risk tumours	All tumours not defined in the two adjacent categories (between the category of low and high risk)	In patients with previous low recurrence rate (less than or equal to one recurrence per year) and expected EORTC recurrence score <5, one immediate instillation of intravesical ChT after TURBT [IV, C] In all patients, either: • instillations of ChT for a maximum of 1 year [I, A] Or • one-year full-dose BCG treatment (induction plus 3-weekly instillations at 3, 6 and 12 months) [I, A]
High-risk tumours	Any of the following: • T1 tumour • G3, HG tumour • CIS • Multiple, recurrent and large (>3 cm) Ta G1-G2/LG tumours (all features must be present)	Full-dose BCG instillations for 1-3 years or radical cystectomy [I, A]
Subgroup of highest-risk tumours	• T1 G3/HG associated with concurrent bladder CIS • Multiple and/or large T1 G3/HG and/or recurrent T1 G3/HG, T1 G3/HG with CIS in the prostatic urethra • Some forms of variant histology of urothelial carcinoma, lymphovascular invasion	Radical cystectomy or BCG induction and 3 years of maintenance if achievable [I, A]

BCG, bacillus Calmette-Guerin; ChT, chemotherapy; CIS, carcinoma *in situ*; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; G, grade; HG, high grade; LG, low grade; NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer; PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; TURBT, transurethral resection of the bladder tumour.

Стадиумско групирање и процена на ризик

Стадиумско групирање на NMIBC

Табелите за бодирањето и процена на ризик се развиени за да го предвидат рецидивот и пргоресот на болеста кај пациентите со Та - Т1 болест, во период на 1-5 години со користење на WHO 1973 градирачки систем. Ажуриран модел е развиен за пациентите со Та-Т1 карцином на мочен меур третирани 1-3 години со BCG терапија на одржување. Пациентите кои имаат само CIS не биле вклучени. Скоринг системот го вклучува бројот и големината на ресецираните тумори, длабочината на инвазија, предходните рецидиви, присуството на CIS и градусот на туморт после TURBT. Базирано на тоа EAU ги класифицирала пациентите во низок, среден, висок и многу висок ризик на тумор, што ја сочинува базата за третман и следење на препораки кај NMIBC. Пациентите со NMIBC имаат хетерогена прогноза. Додека пациентите со високо - ризичен NMIBC имаат честа стапка на рекурентност (до 50% за 5 години), тие исто имаат ниска стапка на прогрес (<5% за 5 години). Тие со Т1/HG (градус 3) се со стапка на прогресија од 11% и 20% за период од 1 и 5 години соодветно. Канцер специфичното 5 годишно преживување за овие пациенти е >90%.

Ако мускуланта инвазија е потврдена, регионален и далечен стиџинг треба да се направи преку имиџинг техники како што е КТ со контраст на торкас, абдомен и мала карлица или МРИ на абдомен и мала карлица (со КТ на торакс). Ризикот од лимфни метастази расте пропорционално со напреднатоста на стадиумот на локалниот тумор. КТ и МРИ се исто така соодветни за проценување на екстравезикална инвазија но често се несоодветни за

добра диференцијација помеѓу T стадиумите. Имиџинг иследувања се препорачуваат пред TURBT. Тие ги детектираат зголементите ЛГЛ но имаат мала сензитивност (48%-87%) за детекција на ЛГЛ метастази. Свкупно, пелвичните јазли >8мм и абдоминалните >10mm, детектирани со КТ или МРИ треба да се сметаат за суспектни лгл метастази. МРИ генерално е посоодветна за утврдување на длабочината на инцизијата и се препорачува кога е потребно имиџинг дефинирање на стадиумот на инвазија. FDG-PET-CT може да помогне во селекција на метастатки променетите лгл и детектирање на далечни метастази.

Менаџмент на локализирана/локорегионална болест

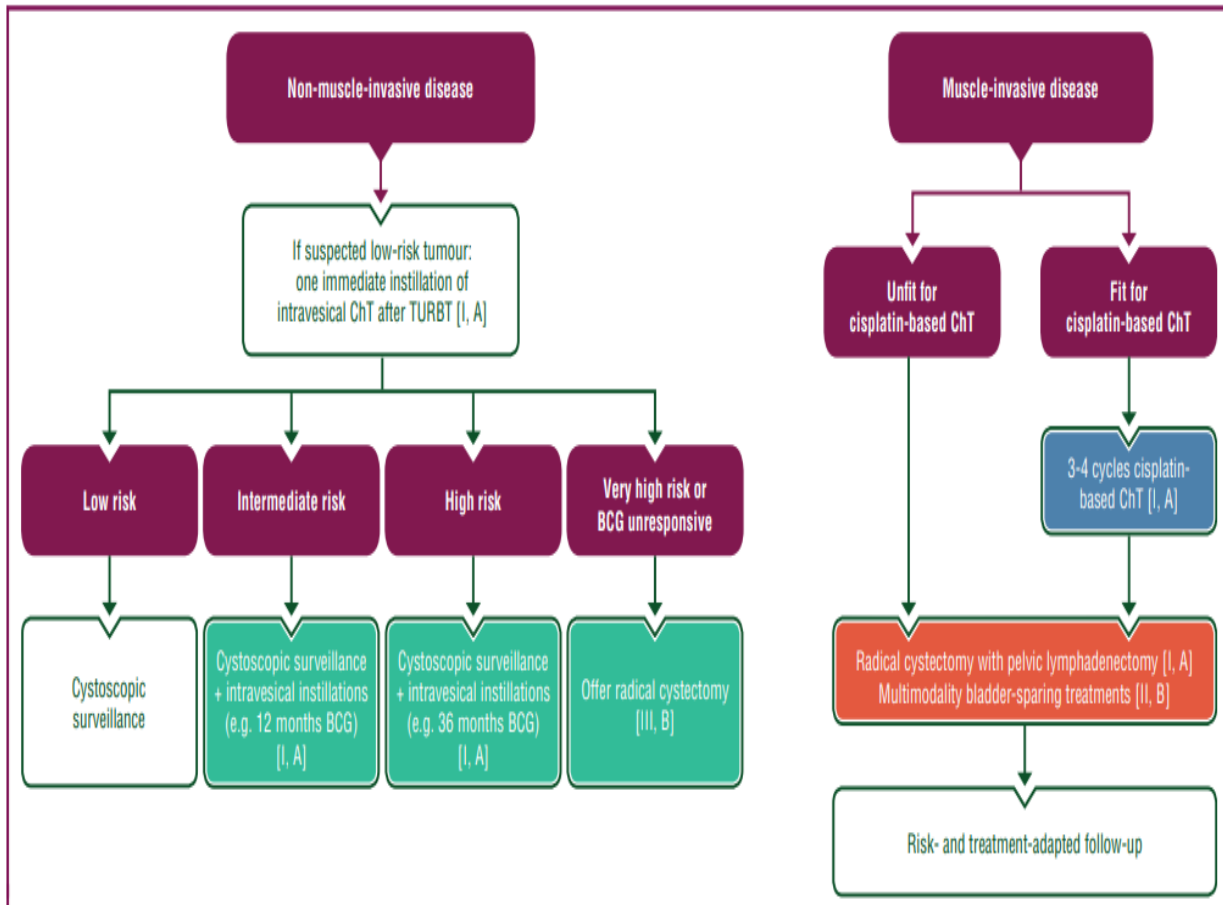


Figure 2. Management of patients with histopathologically confirmed bladder cancer.

Третман на NMIBC

Оптимален третман за NMIBC е комплетно одстранување на сите видливи лезии на мочниот меур следено со интравезикални инстилации или рана радикална цистектомија. Ако е достапно, подобрените техники за туморска визуелизација (флуоресцентна цистоскопија, NBI) се советуваат за време на TURBT. Кај пациентите со низок ризик

NMIBC и тие со мал папиларен рецидив детектиран за помалку од 1 година од предходниот тумор, се препорачува единечна интравезикална инстилација на цитостатик како mitomycin C (MMC) во комбинација со континуиран цитоскопски надзор. Интравезикалната инстилација на цитостатик сигнификантно ја редуцира 5 годишната стапка на рецидивирање компарирано со TURBT самостојно (59% наспроти 45%). Стапката на прогрес е занемарлива (2% за 5 години). Кај пациентите со интермедиерен ризик NMIBC, дополнителни циклуси на интравенска терапија се препорачуваат за да ја редуцираат стапката на рецидивирање.

Тоа може да е сочинето од:

1. Инстилација на хемотерапија во траење од максимум 1 година

2. 12 месеци на BCG инстилација (индукциона терапија со 6 циклуси на BCG со неделен интервал, следено со терапија на одржување со 3 BCG инстилации на 3, 6 и 12 месеци по почетокот на индукциониот циклус.

Во оваа студија со BCG терапијата (индукциона и одржувачка) со среден и висок ризик на NMIBC, има 32% редукција на ризик од рецидив.

Кај пациентите со висок ризик NMIBC, целосна доза на интравезикален BCG за 1-3 години (најмалку 1 година) е препорачана. Тригодишното одржување е поефективно од 1 годишното за да се превенира рецидив. Пациентите со интермедиерен ризик, немаат бенефит од 3 годишното аплицирање на BCG. Кај пациентите со висок ризик NMIBC има значаен ризик од резидуална болест по иницијалниот TURBT. Втора ресекција треба да се изведе во период од 4-6 недели по првиот, кога иницијалната TURBT е некомплетна или е добиен pT1 патохистолошки наод но со висок градус.

Третман по неуспех со BCG

Дефинирањето на неуспех по BCG терапија е значаен за да се идентификуваат пациентите кои немаат изглед за понатамошен одговор на истата. Кај пациентите со многу висок ризик на NMIBC рана радикална цистектомија (RC) треба да се земе во предвид.

Неуспехот од BCG е поделен на следните типови:

BCG рефракторна болест

Присутен висок градус на болест 6 месеци по адекватниот BCG третман.

Стадумски прогрес 3 месеци по адекватната терапија со BCG

BCG- релапс: рецидив на високо градусна болест по постигнување на состојба без болест во траење од 6 месеци

BCG интолеранција - перзистентна болест како резултат на неможноста да се прима адекватна BCG терапија поради токсичност

BCG- нереспондер: комбинација од BCG рефракторна и BCG- релапсирачка болест во период од 6 месеци по последниот BCG.

RC треба да се прави кај високо градусните тумори (T1/HG, Ta/HG, CIS), кои не се респондирачки на BCG поради високиот ризик од прогресија. Термо-хемотерапија може да се понуди како опција, само кај пациентите кои не сакаат да имаат RC, при што може

да се добие 2 годишно преживување без болест кај 47% од пациентите. Како алтернатива може да се земе во предвид и реиндукција на BCG.

ICI- pembrolizumab даван интравенски кај пациенти со BCG-нереспонсивен NMIBC со CIS е испитан во KEYNOTE-057 студијата во фаза II со вклучени испитаници кои не биле подложени на RC. По 3 месеци студијата покажала комплетна стапка на одговор од 41% (95% CI 31%-51%) кај 96 испитаници и средно траење на одговорот од 16,2 месеци. Интравенскиот pembrolizumab може да се земе во предвид кај пациентите со BCG не респондирачка болест кои не се категоризирани како подобни или одбиваат RC. Интравезикален nadofaragene или firadenovec (не се одобрени од FDA или EMA засега) се истражувани кај BCG рефракторен NMIBC CIS и се со слични препораки како и pembrolizumab за оваа популација.

Третман на MIBC

За оптимален менаџмент на карциномите на мочен меур потребна е мултидисциплинарна грижа преку туморски борд со онколог радиолог и уролог.

Радикална цистектомија - RC со PLND е стандарден третман на MIBC cT2-T4a, N0 M0. Се препорачува кај пациентите со многу висок ризик и BCG нереспонсивни карциноми. Необладер може да се понуди кај пациенти кои немаат контраиндикација и кои немаат тумор на уретра или на местото на дисекција. Стандардна PLND се дефинира како отстранување на лимфатичното тикво околу заедничката илијачна надворешната илијачна, внатрешната илијачна и обтураторот. Проширена лимфаденектомија го вклучува лимфното ткиво во регионт околу аорталната бифуркација и пресакралани и заедничките илијачни артерии. Пациентите со присутен радиолошки сомнеж за лгл позитивна болест (cN1) може да се планираат за операција (со или без неоадјуватна хемотерапија). Пациентите со клинички лгл позитивитет имаат бенефит од предоперативната платина базирана хемотерапија, следено со RC плус PLND. Свкупно бројот на позитивни лгл е поврзан со зголемен ризик од смрт поврзана со канцер.

Орган презервирачка терапија

Терапија за зачувување а органот за MIBC е разумна опција за пациенти кои бараат алтернатива за RC или оние кои не се фит за операција. TURBT плус RT, TURBT плус ChT или комбинација од трите се опции на избор. Постојат голем број на фактори кои придонесуваат кон избор на тримодална терапија наместо RC. Идеален пациент за тримодална терапија е онаа кој може да претрпи комплетна ресекција, не е асоциран со хидронефроза не ја инвадира простата и не е асоциран со дифузен CIS низ мочниот меур. Пациенти кои не ги исполнуваат сите овие критериуми, сеуште може да бидат успешно третирани со овие пристапи. Иницијалните рандомизирани студии за споредба на RT како самостоен модалитет наспроти конкомитентна хеморадиотерапија покажале подобра локална контрола кога cisplatin се дава со RT (HR 0.50, 90% CI 0.29-0.86). Потребно е редовно следење со цистоскопија на секои 3 месеци (првите 2 години на 3, а потоа на 6) со биопсија по индикација и при постоење на резидуа или рецидив, кога е возможно се препорачува брза радикална цистектомија.

NMIBC рецидив може да се јави кај 1/4 од пациентите по комплетирање на тримодалната терапија, при што повеќето пациенти се третираат со стандардна терапија за NMIBC. Во оваа популација после тримодална терапија, спасителна RC треба да дојде во предвид кај

оние пациенти со негативни фактори како што се T1 болет, тумор >3cm, CIS или лимфоваскуларна инвазија. 5 годишното преживување и OS се движи од 50%- 82% и од 36% до 74% соодветно, со спасителна RC со стапка од 20% во студии следени во период >5години.

Неoadјувантна и адјувантна терапија

Употребата на cisplatin базирана neoadјувантна хемотерапија за карцином на мочен меур е поддржна во мета анализи на 11 рандомизирани студии со 3005 пациенти (HR 0.86, 95% CI 0.77-0.95) со што е претставен 5% апсолутен пораст во 5 годишниот OS и 9% апсолутен пораст во 5 годишниот DFS компарирано со цистектомија самостојно.

Cisplatin - Gemcitabine или акцелериран methotrexate, vinblastine, adriamycin и cisplatin (MVAC) се најчесто користени и препорачани хемотераписки режими. Постои недостаток на јасност во однос на бројот на аплицирани циклуси. Три циклуси биле аплицирани во оригиналната позитивна рандомизирана студија во фаза III, иако повеќето онколози во моментот аплицираат 4 циклуси. Чисто сквамозниот или аденокарцином MIBC треба примано да се третираат со RC. MIBC со ситноклеточна неуроендокрина компонента треба да се третираат со neoadјувантна хемотерапија следено со консолидирачка локална терапија. Неодамнешен консензус ја препорачал цистектомијата без neoadјувантна хемотерапија за микропапиларна болест, додека податоците не покажуваат разлика во стапката на одговор компарирано со чист уротелијален карцином.

Адјувантна cisplatin базирана хемотерапија кај пациенти кои не примале neoadјувантна терапија останува област на дебатирање. Не се публикувани позитивни рандомизирани фаза III студии за преживување. Ажурирани податоци од 9 рандомизирани студии вклучиле 94 испитаници при што е утврден OS бенефитот (HR 0.77, 95% CI 0.59-0.99) и DFS бенефитот (HR 0.66, 95% CI 0.45-0.91) помеѓу тие кои примаат cisplatin базирана терапија наспроти тие кои се на обсервација. Рандомизирана студија на EORTC го покажала бенефитот од cisplatin- базирана терапија за DFS (HR 0.54, 95% CI 0.4-0.73) компарирано со обсервација. Статистички значаен OS бенефит не бил постигнат, со можна причина поради недоволно регрутирани испитаници. Адјувантна хемотерапија за cisplatin некомпатибилни пациенти не се советува.

Адјувантен atezolizumab - 1 година наместо обсервација не го подобрува DFS и OS во голема рандомизирана студија за високо ризичен уротелијален карцином [HR за DFS 0.89 (95% CI 0.74-1.08) и HR за OS 0.85 (95% CI 0.66-1.09)]. Не е постигнато подобрување на исходот со PD-L1 биомаркерот. Адјувантен atezolizumab не се препорачува.

Адјувантен nivolumab за 1 година наспроти плацебо покажал подобрување во DFS од 0.70 (95% CI 0.54-0.89; средно следење од 20.9 месеци). Позитивни резултати се постигнати кај 26% од пациентите кои биле PD-L1-позитивни [DFS 0.53 (95% CI 0.34-0.84)]. Овие резултати се ветувачки особено кај биомаркер позитивната популација.

Менаџмент на напредната / Метастатска болест

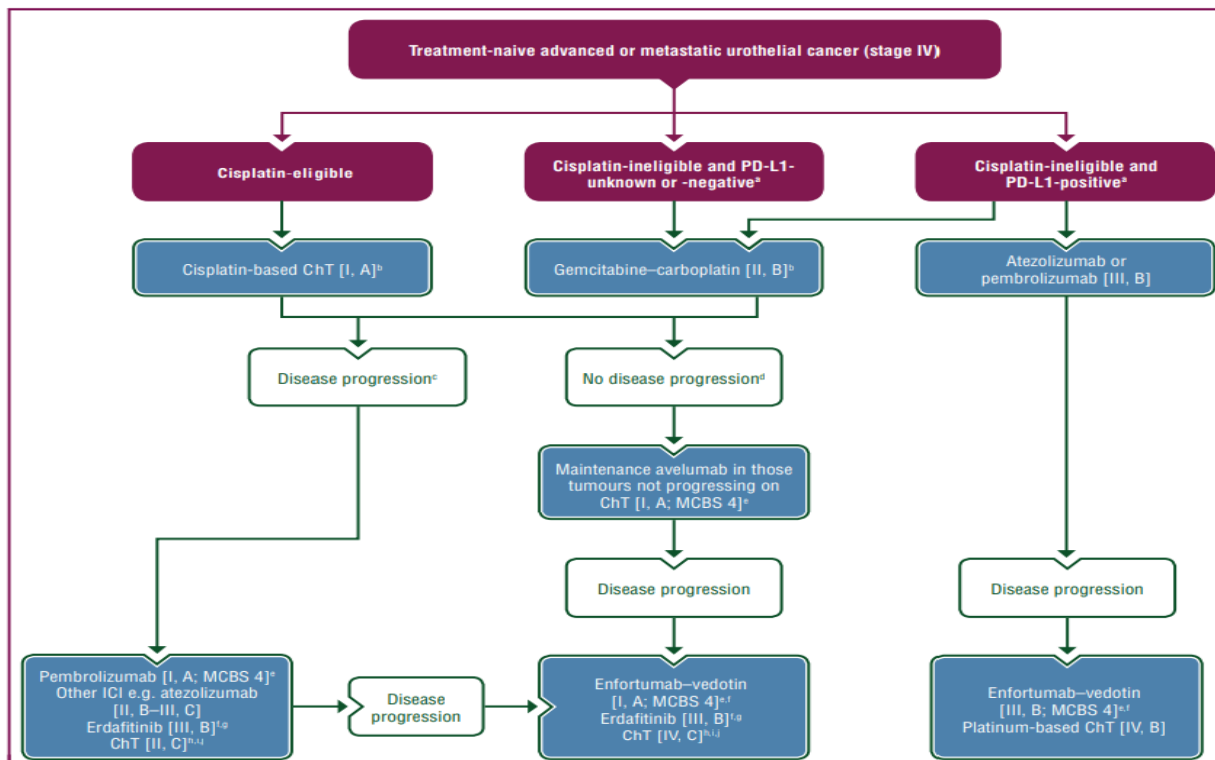


Figure 3. Management of patients with metastatic bladder cancer.

Напреднат или метастатски УК кај пациенти подобни за cisplatin базирана хемотерапија

Cisplatin - базираната комбинација на хемотерапија е стандард кај напреднат или метастатски УК кај пациенти доволно фит да толерираат Cisplatin. Прифатливи се голем број на режими кои содржат Cisplatin иако Cisplatin- Gemcitabine е најчесто користен. Dose-dense MVAC, MVAC со G-CSF и gemcitabine, cisplatin and paclitaxel биле тестирани во однос на gemcitabine-cisplatin. Иако овие режими немаат докажана предност споредено со gemcitabine-cisplatin постигнати се слични резултати и секој може да се смета како опција кај одредени пациенти. Комбинацијата од платинум базирана хемотерапија во комбинација со ICI не резултирала со значаен бенефит во однос на преживување и во моменот не се препорачува.

Напреднат или метастатски УК кај пациенти неподобни за cisplatin- базирана хемотерапија

Carboplatin- базирана хемотерапија се препорачува кај пациентите кои се неподобни за cisplatin и е префериран режим кај истите. Gemcitabine и cisplatin може да се земат во предвид кај фит пациенти, без коморбидитети, добар перформанс статус и креатинин клиренс помеѓу 50-60ml/min. Оваа алтернатива е воспоставена со тек на времето како

стандарден третман. 6 циклуси на хемотерапија се сметаат за стандарден протокол иако прифатливи се и помалку циклуси поради кумулативна токсичност.

Pembrolizumab или atezolizumab се алтернативен избор за пациентите кои се PD-L1 позитивни и не се подобни за cisplatin базирана хемотерапија. Во истражувачка анализа, OS HR за pembrolizumab и atezolizumab наспроти gemcitabine и carboplatin во подгрупа на позитивни биомаркери бил 0.82 (95% CI 0.57-1.17) и 0.53 (95% CI 0.30-0.94), соодветно. По препораките на ЕМА биомаркерите (SP142 за atezolizumab; 22C3 за pembrolizumab) треба да се користат за да се процени одговорот на лекот.

Добро толерирани одговори забележани биле и кај двата имунотераписки лека. Како и да е во рандомизирана студија, хемотерапијата имала повисок RRs и подолг PFS додека имунотерапијата имала подолго траење на одговор. Средниот OS не е подобар со користење на ICI. PD-L1 биомаркерите за pembrolizumab не се асоцирани со подобри резултати споредено со негативните на нив. Финалните резултати од рандомизирани студии со durvalumab се слични, без особен бенефит на OS.

Platinum- базираната хемотерапија следена со avelumab како терапија на одржување е подобар избор споредено со ICI како прв третман кај PD-L1 биомаркер позитивните пациенти. Податоците за enfortumabevedotin со pembrolizumab во прва линија cisplatin-неподобна популација се охрабрувачки, но поради малиот број на испитаници (n=43) не може да се дадат соодветни препораки.

Одрржувачки avelumab, започнат во тек на 10 недели по комплетирањето на прва линија на platinum базирана хемотерапија е асоциран со предност во OS споредено со супоративна нега кај пациентите кои немаат прогресија на болеста по 4-6 циклус на gemcitabine плус cisplatin или carboplatin, поради што се препорачува неговата примена (HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86). Пораст на mOS д 14 на 21 месец е обсервиран со avelumab. Третманот се дава до прогресија.

Третман при рецидивирачки напреднат/метастатски УК

Pembrolizumab има значителна предност во преживувањето споредено со хемотерапија кај пациентите со тумори кои релапсирале после platinum- базирана хемотерапија и кои предходно не примале имунотерапија [mOS: 10.3 за pembrolizumab и 7.4 месеци за ChT (HR 0.73, 95% CI 0.59-0.91)] [I, A; ESMO-MCBS v1.1 скор:4]. Одговорот е многу почест и подолготраен за pembrolizumab компарирано со хемотерапија (21% наспроти 11%, соодветно). Ажурираните податоци од 5 годишно следење покажаа, 3 годишно времетраење на одговорот за 44% за pembrolizumab компарирано со 28.3% за хемотерапија. Студијата IMVigor211 го истражувала одговорот на atezolizumab кај PD-L1 биомаркер позитивните тумори при што не е постигната сигнификантна предност во однос на OS, RR бил 13% (компарирано со pembrolizumab). Atezolizumab постигнал 30 месечен OS од 18% споредено со 10% за хемотерапија. Поради овие причини се поддржува употребата на atezolizumab во овај сетинг, но со послаби препораки во однос на pembrolizumab.

За три други лека (nivolumab, durvalumab и avelumab) се во тек студии и прибирање на податоци. Издржлив одговор е постигнат кај 15-20% од пациентите, но сеуште е рано да се предпостави дека овие лекови ќе имаат иста активност во овај сетинг.

Третман со хемотерапија за платина рефакторна болест е алтернатива за пациентите кај кои анти PD-L1 терапијата не е возможна. Овај пристап не е јасно поврзан со бенефит во

преживувањето. Vinflunine, docetaxel и paclitaxel може да дојдат во предвид иако vinflunine е единствениот лек кој не е одобрен од ЕМА. Комбинацијата со таксани може да биде опција кај селектирани пациенти. Повторен третман со платина базирана хемотерапија за туморите кои релапсираат по повеќе од 1 година од предходното аплицирање е разумна опција, особено кога имунохистохемиска терапија не е достапна.

Erdafitinib е pan-FGFR тирозин киназа инхибитор на FGFR1-4 кој што е тестиран во фаза II студија кај 99 пациенти со локално напреднат или метастатски предходно третиран УК и FGFR DNA геномска алтерација. Во оваа студија, 45% од пациентите предходно примале само прва линија на платина базирана хемотерапија. Во скорешните ажурирања со средно следење од 24 месеци, потврдениот RR во сите популации беше 39% при хемотераписки релапсирани/рефракторни пациенти. Средниот PFS и средниот OS биле 5,5 месеци (95% CI 4.0-5.7) и 10,6 месеци (95% CI 9.0-14.7), соодветно кај хемотераписки рецидивирачки/рефракторни пациенти. Erdafitinib е препорачан кај платина рефракторни тумори со FGFR алтерација. Нема постигнат консензус околу тоа дали предност во користење треба да има втора линија на ICI или erdafitinib кај овие пациенти.

Третман на тумори кои релапсирале по прва линија на имунотерапија

Нема проспективни рандомизирани податоци за третман на пациентите кои прогресирале по примена прва линија на ICI кај напреднат УК. Ретроспективните податоци ја поддржуваат употребата на стандардна платина базирана терапија. Gemcitabine со cisplatin или carboplatin се преферирани режими. Enfortumab vedotin EV е антититело лек конјугат кој го таргетира nectin-4. Monomethyl auristatin E е носив лек во оваа молекула. Фаза II на студија за EV кај оваа популација покажала RRs од 55%, PFS од 5,8 месеци (95% CI 5.0-8.3) и OS од 14,7 месеци (95% CI 10.5-18.2). Овај агенс може да се препорача како алтернатива на хемотерапија кај популацијата без разлика на експресијата на nectin-4.

Третман на рецидивирачка болест по хемотерапија и имунотерапија

Оваа популација ја вклучува третата линија на терапија по платина базирана хемотерапија и ICI. Тука се вклучени и пациентите со втора линија, по примена прва линија на хемотерапија и avelumab како терапија на одржување. EV е тестиран во фаза II и фаза III студии кај напреднат УК по прогресија на хемотерапија и ICI. Потврдениот RRs е 44% (95% CI 35% до 53%) во фаза II студија. Фаза III на студијата покажала суперирорен RRs (41% наспроти 17%), PFS (HR 0.62, 95% CI 0.51-0.75) и OS (HR 0.70, 95% CI 0.56-0.89; 12.8 наспроти 9.0 месеци) за EV наспроти хемотерапија (vinflunine или taxanes). Градус 3 или повисоко на несакани ефекти асоцирани со новата класа на лекови биле осип (15%), периферна невропатија (5%) и хипергликемија (4%). EV треба да се смета како стандардна терапија кај овој тип на пациенти кој ги вклучува оние кои прогредирале по прва линија на хемотерапија и одржувачки avelumab.

Erdafitinib студијата во фаза II ги опиша предходно вклучените 22 пациенти кои прогредирале по примена имунотерапија и хемотерапија. RR на erdafitinib била 59% кај оваа популација. mPFS и mOS биле 5,7 месеци (95% CI 4.9-8.3) и 10,9 месеци (95% CI 8.0-21.1). Согласно тоа erdafitinib исто се препорачува со помалку цврсти докази кај FGFR популација.

Хемотерапија (taxanes или vinflunine) е помалку атрактивна алтернатива во однос на EV или erdafitinib кај пациентите кои прогресирале на платина базирана хемотерапија и ICI (RR of 21%)

Уротелијален карцином на горниот тракт (UTUC)

UTUCs вклучува околу -10% од сите уротелијални карциноми. Мултифокални тумори се најдени кај 10-20% од UTUC случаите. Присуството на конкомитентен CIS е помеѓу 11-36%.

При првичната дијагноза 60% од UTUC се инвазивни споредно со 15-25% од туморите на мочниот меур. Најчеста хистологија е уротелијалната, варијанти се присутни во 25% од случаите. Најчест симптом е хематурија (70%-80%) или грбна болка (10%-20%). Дијагностички иследувања кои се применуваат се КТ урографија и дијагностичка уретроскопија. За време на уретроскопија потребно е да се земе примерок од горните уринарни патишта и покрај фактот што цитологијата е помалку сензитивна за UTUC отколку за UC на мочниот меур.

UTUCs кои го инвадираат мускулниот ѕид имат полоша прогноза. 5 годишната стапка на преживување е <50% за пациентите со pT2-pT3 тумори и <10% за тие со pT4. UTUC според ризик е поделен на две категории- низок и висок ризик. Ниско ризичните тумори вклучуваат унифокални тумори <1cm, низок градус на цитологија/ биопсија и не-инвазивни карактеристики на КТ урографија. Високо ризични тумори се >2cm, со можна хидронефроза, висок градус и мултифокална болест.

Метод со зачувување на бубрегот, како ендоскопска ласерска аблација треба да се понуди како примарен третман кај пациенти со низок ризик. Кај пациентите со висок ризик треба да се пристапи на отворена лапароскопска радикална нефректомија со ексцизија (bladder cuff) на мочен меур независно од локацијата на туморот.

Лимитирани се податоците за системска терапија кај пациенти со локална, напредата или метастатска болест. Системската терапија за напредна болест ги следи препораките за уротелијален карцином на мочен меур. Тоа вклучува cisplatin - базирана хемотерапија. Рандомизирани студии во фаза III кои ги спрредувале пери оперативната хемотерапија наспроти следење (gemcitabine - cisplatin/carboplatin наспроти обсервација) покажале подобрен DFS (HR 0.45, 95% CI 0.30-0.68) кај пациентите со локално напреднат UTUC (pT2-T4 pN0-N3 M0 или pT1-4 N1-3 M0). Добиени се податоци кои ја поддржуваат употребата на адјувантен cisplatin - базиран хемотераписки третман според POUT податоците и мета анализата во однос на OS. За адјувантната carboplatin - базирана хемотерапија нема доволно податоци. Улогата на адјувантни ICI е контраверзна. Според податоците од CheckMate 274 студијата бенефитот за овие пациенти од адјувантен nivolumab е помал од оние со тумор на мочен меур.

Следење

Следењето на NMIBC бара редовни цистоскопски испитувања согласно категоријата на ризик на пациентот. 3-6 месеци во тек на првите 2 години а потоа на 6-12месеци. Препорачани се и регуларни КТ дијагностички иследувања за високо ризичните пациенти.

Следењето на МИБС се реализира со слајдовни имиџинг иследувања во тек на 5 години, на интервал од 3-4 месеци во тек на првите 2 години, а потоа на 6-12 месеци. Пациентите со зачуван мочен меур исто така имаат потреба од редовна цистоскопија на интервал од 3-6 месеци во тек првите 5 години.

Следењето за време и по системска терапија за напреднат УК треба да е фокусирана на регуларен имиџинг на бели дробови, абдомен и мала карлица а по потреба и на други лезии. КТ иследувања се вршат на 3- 4 месеци првите 2 години, а по потреба и скен на скелет или МРИ ако КТ наодот не е доволен.

Neoadjuvant Chemotherapy [preferred for bladder]	
Preferred regimen	
• DDMVAC (dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) with growth factor support for 3–6 cycles ^{1,2}	
Other recommended regimens	
• Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles ^{3,4}	

Adjuvant Therapy	
No previous platinum-based neoadjuvant therapy (pT3, pT4a, pN+)	Preferred regimen • DDMVAC with growth factor support for 3–6 cycles ^{1,2} Other recommended regimens • Gemcitabine and cisplatin for 4 cycles ^{3,4} • Nivolumab ⁵
Previous platinum-based neoadjuvant therapy (ypT2-ypT4a or ypN+)	Other recommended regimen • Nivolumab ⁵

First-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)	
Cisplatin eligible	Preferred regimens • Gemcitabine and cisplatin ⁴ (category 1) followed by avelumab maintenance therapy (category 1) ^{a,11} • DDMVAC with growth factor support (category 1) ^{2,8} followed by avelumab maintenance therapy (category 1) ^{a,11}
Cisplatin ineligible	Preferred regimens • Gemcitabine and carboplatin ¹² followed by avelumab maintenance therapy (category 1) ^{a,11} • Atezolizumab ¹³ (only for patients whose tumors express PD-L1 ^b or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) • Pembrolizumab ¹⁴ (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy) Other recommended regimens • Gemcitabine ¹⁵ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶ Useful under certain circumstances • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ (for patients with good kidney function and good PS)

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-platinum or other chemotherapy)^c Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimen • Pembrolizumab (category 1 post-platinum) ¹⁹	Other recommended regimens • Paclitaxel ²⁵ or docetaxel ²⁶ • Gemcitabine ¹⁵
Alternative preferred regimens • Immune checkpoint inhibitor ↳ Nivolumab ²⁰ ↳ Avelumab ^{21,22} • Erdafitinib ^{d,23} • Enfortumab vedotin-ejfv ^{e,24}	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor) Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens for cisplatin ineligible, chemotherapy naïve • Enfortumab vedotin-ejfv ²⁴ • Gemcitabine/carboplatin	Other recommended regimens • Erdafitinib ^{d,23} • Paclitaxel or docetaxel ²⁶ • Gemcitabine ¹⁵
Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naïve • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶

Subsequent-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)^{f,9} Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens • Enfortumab vedotin-ejfv (category 1) ^{27,28} • Erdafitinib ^d	Other recommended regimens • Sacituzumab govitecan-hziy ²⁹ • Gemcitabine ¹⁵ • Paclitaxel ²⁵ or docetaxel ²⁶ • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ¹⁷ • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁶ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²

Radiosensitizing Chemotherapy Regimens for Organ-Preserving Chemoradiation**Preferred regimens**

- 5-FU and mitomycin³³
- Cisplatin^h alone³⁴

Other recommended regimen

- Cisplatin and 5-FU^{30,31}
- Cisplatin and paclitaxel^{30,32}
- Low-dose gemcitabine^{31,35,36}

Radiosensitizing Chemotherapy Given Concurrently with Conventionally Fractionated Radiation with Palliative Intent for Regional Disease**Preferred regimen**

- Cisplatin^h

Other recommended regimens

- Taxane (docetaxel or paclitaxel) (category 2B)
- 5-FU (category 2B)
- 5-FU and mitomycin (category 2B)
- Low-dose gemcitabine³¹ (category 2B)
- Capecitabine (category 3)

На УКРО - Скопје, одлуката за избор на третман кај пациентот ја донесува ординирачкиот лекар - радиотерапевт-онколог, во согласност со стручниот конзилиум составен од раководители на одделите во истата институција. Притоа се одбира третманската опција која е во согласност со податоците од протоколите на медицина базирана на докази, соодветно со моменталната нејзина достапност и економска (буџетска) ограниченост во државата и институцијата.

Достапна терапија на УКРО:

Хемотерапија: Cisplatin, Carboplatin, Gemzar, таксани

Имунотерапија - ограничено достапни (од условен буџет на УКРО): Pembrolizumab, Atezolizumab

Радиотерапија: 2D, 3D CRT, IMRT, VMAT