

Karcinom močového měchýře z pohledu klinického onkologa

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Karcinomy močového měchýře vyžadují v léčbě multioborový přístup. Léčebná strategie karcinomů močového měchýře se volí podle kategorie onemocnění. Aplikace chemoterapie se uplatňuje nejen u neinvazivních, ale zejména u invazivních karcinomů v neoadjuvantním, adjuvantním i paliativním podání.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, instilační terapie, neoadjuvantní chemoterapie, adjuvantní chemoterapie, paliativní chemoterapie.

Bladder carcinoma from the perspective of a clinical oncologist

The treatment of bladder carcinoma requires a multidisciplinary approach. The therapeutic strategy for bladder carcinoma is chosen based on the disease category. Administration of chemotherapy is used not only in noninvasive, but mainly in invasive carcinoma in neoadjuvant, adjuvant as well as palliative therapies.

Key words: bladder carcinoma, instillation therapy, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, palliative chemotherapy.

Urol. praxi, 2014; 15(2): 72–76

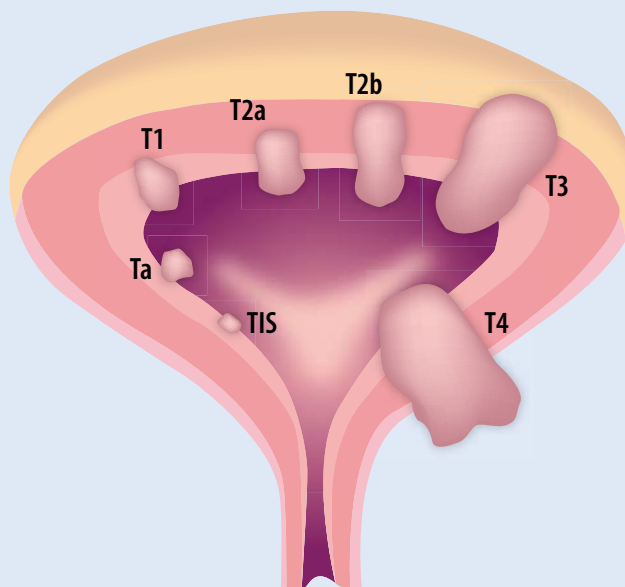
V době stanovení diagnózy je asi 75–85 % tumorů povrchových a 15 % lokálně pokročilých. I přes relativně vysokou míru povrchových tumorů je karcinom močového měchýře zatížen vysokou mírou lokálních recidiv. Přibližně 20–30 % primárně povrchových nádorů přechází do formy tumorů infiltrující svalovinu měchýře a následně, nejsou-li adekvátně léčeny, zakládají vzdálené metastázy. Pacienti, u nichž je v době prvního záchytu prokázána infiltrující forma karcinomu močového měchýře, již mají v 50 % metastázy.

KARCINOMY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE LZE ROZDĚLIT NA ZÁKLADĚ TNM KLASIFIKACE A HISTOPATOLOGICKÉHO GRADINU:

- svalovinu neinfiltrující karcinomy močového měchýře (Ta, T1, Tis, N0 M0),
- karcinomy močového měchýře infiltrující svalovinu (T2-3 N0 M0),
- lymfogenně metastazující karcinomy (jakékoliv T N1-3 M0),
- lokálně pokročilé nebo metastazující karcinomy močového měchýře (T4, M1).

LÉČEBNÁ STRATEGIE KARCINOMŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE SE VOLÍ PODLE NEJVYŠŠÍ T A G KATEGORIE, KTERÉ JSOU ZJIŠTĚNY PŘI VYŠETŘOVACÍCH METODÁCH V RÁMCI STAGINGU:

- Tis- carcinoma in situ,
- Ta-T1 jsou povrchové nádory, jejich léčba je zaměřená na prevenci recidiv a progresi,
- T1, G3 nádory mají vysokou tendenci k progresi,
- T2 nebo vyšší kategorie je infiltrující nádor a cystektomie je standardním postupem ve většině případů; zachování močového měchýře je možné u vybraných pacientů,
- N+ a metastatická onemocnění vyžadují chemoterapii případně radioterapii.



Obrázek 1. Schematické znázornění T klasifikace

Nádory Ta-T1 – neinvazivní karcinom močového měchýře

Řadí se do několika prognostických kategorií podle řady faktorů:

- počet nádorů přítomných v době diagnózy,
- časná recidiva,
- velikost nádoru – čím větší, tím vyšší riziko recidivy,
- stupeň histopatologického gradingu,
- přítomnost carcinoma in situ (CIS).

Podle prognostických faktorů lze neinvazivní karcinomy rozdělit do rizikových skupin:

- nádory s nízkým rizikem: solitární, Ta, G1, průměr menší 3 cm,
- nádory s vysokým rizikem: T1, G3, mnohočetné nebo časně recidivující, CIS,
- nádory se středním rizikem, tj. všechny ostatní, Ta-T1, G1-2, mnohočetné, větší jak 3 cm v průměru.

Nádory s nízkým rizikem (solitární, Ta, G1, průměr <3 cm)

Nemocní s těmito nádory nevyžadují žádnou další léčbu. Progredují pouze ve 4 %, pětileté přežití je dosahováno u 95 % pacientů. Nezbytné jsou časté cystoskopické kontroly, v průběhu prvního roku v tříměsíčních intervalech. Intravezikální léčba se doporučuje v případě recidivy.

Nádory se středním rizikem (všechny ostatní, Ta-T1, G1-2, mnohočetné, > jak 3 cm v průměru)

Nemocní v této prognostické skupině mají riziko recidivy v 19 % a 14 % riziko metastazování.

Celkem 81 % se dožívá pěti let. Po transuretrální resekci by měli být léčeni adjuvantní instilační terapií. Nejčastěji používané látky k instilaci jsou z imunoterapie BCG vakcína, interferon alfa nebo z cytostatik mitomycin C, epirubicin, doxorubicin. Cytostatika jsou doporučována v dávkách: mitomycin C 20–40 mg, epirubicin 50–80 mg, doxorubicin 50–70 mg.

Nádory s vysokým rizikem (T1, G3, mnohočetné nebo časně recidivující)

Tyto nádory mají vysokou tendenci k progresi. Někteří odborníci doporučují časnou cystektomii, u 50 % pacientů ale přináší léčebný efekt instilační terapie, zejména BCG vakcínou. T1 G3 tumory nemají jasnou definici k cystektomii; jsou ale faktory, které toto rozhodnutí podpoří – solidní nebo papilární typ nádoru, vysoká četnost recidiv, mnohočetnost tumorů, současný nález karcinoma in situ.

Jednorázová instilace prováděná hned pooperačně u tumorů Ta, T1

Metaanalýza sedmi randomizovaných studií (zahrnující 1 476 pacientů se střední dobou sledování 3,4 roku) prokázala, že 1 okamžitá instilace chemoterapeutik po transuretrální resekci snižuje relativní riziko recidivy o 40 %. Jediná instilace přináší benefit jak u pacientů s jedním tumorem, tak u pacientů s vícečetnými tumory. Důležité je správné načasování. Ve všech studiích je instilace aplikovaná během 24 hodin. S ohledem na účinnost jsou cytostatika mitomycin, epirubicin i doxorubicin srovnatelná. Dříve se pooperační instilace doporučovala pouze u pacientů s jedním tumorem nízkého gradingu, v současné době se doporučuje ji aplikovat u všech pacientů (10).

NÁDORY S VYSOKÝM RIZIKEM, CIS (CARCINOMA IN SITU)

Carcinoma in situ (CIS) je považován za vysoce maligní onemocnění s možností přechodu do invazivní formy uroteliálního karcinomu. S tímto onemocněním progreduje 30 % nemocných, ke vzdálené diseminaci dochází u 22 % pacientů a pět let přežívá 65 % léčených. Současná standardní léčba se sestává z instalace BCG vakcín. Instalace se provádí obvykle 1 x týdně 6 po sobě následujících týdnů. Kompletní remise je dosaženo až v 70 %. V případě přetrvávající pozitivní cytologie nebo biopsie je indikována druhá série 6týdenního podání. Druhým kurzem instilační terapie lze dosáhnout dalších 15 % remisí. Jako prevence dalšího relapsu je poté doporučována udržovací léčba ve 3., 6., 12., 18., 24., 30. a 36. měsících. V případě nedosažení remise je indikována cystektomie s uretrectomií. Přesný mechanismus účinku BCG vakcíny není znám. Šest týdních instalací a tři udržovací série jsou optimální k dosažení imunitní reakce. Podává se 120 mg BCG vakcíny (kmen Connaught)/50 ml fyziologického roztoku na jednu aplikaci. Vedlejší účinky jsou jak místní z iritace močového měchýře – dysurie, hematurie, tak celkové – chřipkové příznaky, febrilie. V malém procentu jsou i těžké komplikace – BCG sepe, hepatitis, prostatitis, orchitis (1).

V současnosti je BCG vakcína v České republice nedostupná, proto Česká urologická společnost vytvořila alternativní doporučení pro léčbu neinvazivních nádorů močového měchýře, u kterých je BCG vakcína primárně indikovaná (2).

Tabulka 1. Doporučený postup pro náhradu BCG u neinvazivních nádorů močového měchýře

typ tumoru	alternativní léčba
Ta a T1 se středním či vysokým rizikem recidivy a středním rizikem progresu	intravezikální chemoprophylaxe (opakované instalace v délce trvání do jednoho roku léčby)
Ta a T1 s vysokým rizikem progresu a CIS (pacient v dobrém biologickém stavu)	radikální cystektomie
Ta a T1 s vysokým rizikem progresu a CIS (pacient se závažnější komorbiditou nebo odmítající cystektomii)	intravezikální chemoprophylaxe (opakované instalace v délce trvání do jednoho roku léčby)

TERAPIE INVAZIVNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (T2, T3A, B N0, M0)

Standardním postupem u invazivního karcinomu močového měchýře je radikální cystektomie.

CHEMOTERAPIE U INVAZIVNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Invazivní karcinom močového měchýře je považován za systémové onemocnění. U pacientů s lokalizovaným svalovinu infiltrujícím onemocněním je standardním terapeutickým postupem radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií. U pacientů léčených pouze chirurgicky dochází ve 30 % k relapsu choroby, z toho 7 % recidiv je lokálních a 22 % nemocných má vzdálené metastázy. Důvod k radikalitě chirurgického výkonu je tedy jasně daný, nutno ale snížit riziko vývoje vzdálených metastáz a prodloužit přežití nemocných s invazivním karcinomem močového měchýře.

Současný pohled na **adjuvantní** a zejména **neoadjuvantní chemoterapii** poukazuje na obecně známý fakt, že infiltrující karcinom močového měchýře je spojen s vysokým rizikem relapsu. Potenciální užitek adjuvantní chemoterapie je podporován známou chemosenzitivitou a jen malým, ale konzistentním počtem vyléčených nemocných s metastatickým onemocněním. Selhání studií prokázat užitek asi spočívá v jejich špatné struktuře. Přesto je **adjuvantní podání** systémové chemoterapie režimem M-VAC nebo gemcitabin/platinový derivát indikováno u pacientů s lokálně pokročilým nádorem pT3 a pT4 s negativními prognostickými faktory (např. angioinvaze) a u přítomnosti uzlinových metastáz (N+).

Změnu v pohledu aplikace chemoterapie v **neoadjuvantním podání** u infiltrujících nádorů močového měchýře přinesly výsledky studie SWOG 8710 (Intergroup0080), která byla poprvé prezentovaná na ASCO 2001 (Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology). Podle publikovaných výsledků 57 % pacientů léčených třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie M-VAC s následnou cystektomií přežilo 5 let ve srovnání s 42 % nemocných léčených pouze radikální cystektomií. Během sedmiletého sledování byl medián doby přežití téměř dvojnásobný v rámci neoadjuvantní chemoterapií (6,2 vs. 3,8 let). Také zde byla následně po neoadjuvantní chemoterapii prokázána patologická kompletní remise, a to u 37 % nemocných (3). V této skupině pacientů bylo zaznamenáno vyšší (více než 90 %) přežití bez známek nemoci. Je zajímavé, že v souvislosti s aplikací neoadjuvantní chemoterapie nebyla zaznamenána vyšší mortalita ani navýšení chirurgických komplikací. Předoperační chemoterapii lze tedy uplatnit i v terapii karcinomu močového měchýře, a to na základě obecně známých předností:

- efektivní koncentrace cytostatika v nádorové tkáni
- vzhledem k růstové kinetice nádoru je účinek cytostatiků této fázi léčby vyšší,
- je nepoškozená vaskularizace,
- možný downstaging s redukcí radicality chirurgického výkonu,
- kontrola mikrometastáz,
- účinek chemoterapie může být hodnocen před chirurgickým výkonem, také následně po něm a má prognostický význam,
- lepší tolerance nemocného.

Jedním z argumentů pro aplikaci neoadjuvantní chemoterapie je možnost zachování měchýře u kompletních remisí (4). Otázka zachování močového měchýře je stále předmětem celé řady diskuzí. Kolem 30 % nemocných, kteří po neoadjuvantní chemoterapii měli klinicky hodnocen rozsah primárního tumoru jako T0, mělo následně při cystektomii prokázán svalovinu infiltrující tumor. Je zde ale otázka věrohodnosti kompletní remise. Určení klinického stadia bývá často podhodnoceno. Důležité je vzít v úvahu také riziko progresu onemocnění během aplikace neoadjuvantní chemoterapie. Indikace pro neoadjuvantní chemoterapii jsou lokálně pokročilé tumory (T3-T4) s nebo bez přítomnosti patologických uzlin (N+/-) (11).

CHEMOTERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÉHO A METASTAZUJÍCÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Standardní chemoterapeutickým režim byl dlouhou dobu M-VAC (metotrexát 30 mg/m² i. v. den 1, 15, 22, vinblastin 3 mg/m² i. v. den 2, doxorubicin 30 mg/m² i. v. den 2 a cisplatina 70 mg/m² i. v. den 2; nebo karboplatina pro pacienty s kontraindikacemi k cisplatině, interval 28 dní). Režim M-VAC v nerandomizované klinické studii (5) prokázal regresi tumoru u 72 % nemocných, z toho v 36 % bylo dosaženo kompletní remise. Po dobu 3 let přežilo 55 % léčených, kteří této kompletní remisi dosáhli. Randomizovaná studie fáze III na 405 pacientech srovnávající čtyřkombinaci M-VAC s dvojkombinací gemcitabin/cisplatina (6). Počet odpovědí (49 % vs. 46 %), doba do progresu (7,4 vs. 7,4 měsíce) i celkové přežití (13,8 vs. 14,8 měsíce) bylo v obou ramenech stejné. Bezpečnostní profil byl ale jednoznačně lepší pro rameno s gemcitabinem. Tyto výsledky posunuly kombinaci

gemcitabin/cisplatina na místo standardního režimu pro pokročilý uroteliální karcinom močového měchýře. U metastatického karcinomu močového měchýře proběhla celá řada studií s taxany. V trialu EORTC fáze III. (protokol #30987) byl ke kombinaci gemcitabin/cisplatina přidán paclitaxel. V tripletu bylo sice dosaženo vyššího počtu objektivních odpovědí (57 % vs. 46 %) a kompletních remisí (15 % vs. 10 %) ale statisticky signifikantního rozdílu v celkovém přežití dosaženo nebylo (15,7 vs. 12,8 měsíce) (7). Řada studií proběhla i v druhé linii léčby. Německá studie fáze III srovnávající krátkodobou terapii (maximálně 6 cyklů chemoterapie po 21 dnech) a dlouhodobou terapii (léčba do progresu onemocnění) v kombinaci paclitaxel plus gemcitabin v druhé linii léčby u metastatického uroteliálního karcinomu po selhání prvoliniové terapie založené na cisplatině. (8) Výsledky neprokázaly rozdíl v celkovém přežití (7,8 vs. 8,0 měsíce), době do progresu (4 vs. 3,1 měsíce) ani počtu objektivních odpovědí (37,5 % vs. 41,5 %). Větší počet anemií (26 % vs. 6,7 %) se vyskytoval v rameni s dlouhodobou léčbou. Léčba pacientů s progresí onemocnění po podání cisplatinu proto neměla delší dobu jasně stanoven další terapeutický postup. Na základě výsledků dvou studií fáze II, provedli Bellmunt a kol. (9) randomizovanou, mezinárodní, studii fáze III sledující vinflunin v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC, best supportive care) oproti BSC samotné jako léčby druhé linie u pacientů, u nichž došlo k progresi onemocnění po absolvování chemoterapeutického režimu s platinou. Studie se zúčastnilo 370 nemocných, 253 bylo zařazeno do ramene s kombinací vinfluninu a BSC a 117 do ramene s BSC. Vstupní kritéria byla stejná jako ve studiích fáze II. Pacienti s performance statusem (stavem výkonnosti) 0 podle kritérií ECOG byli léčeni dávkou 320 mg/m² a nemocní s performance status 1 nebo nemocní s performance status 0 ale po předchozí radioterapii na oblast pánve, byli léčeni dávkou 280 mg/m² s následným navýšením dávky na 320 mg/m² pokud to jejich stav dovolil. 40 % nemocných bylo léčeno pro uzlinové postižení tzv. „bulky disease“, 74 % zařazených mělo viscerální metastázy a 80 % pacientů mělo relaps nebo progresi onemocnění během 6 měsíců od ukončení první linie léčby platinovým derivátem. V rameni s vinfluninem byla zaznamenána vysoká frekvence neutropenií (50 %) ale pouze 6 % z těchto pacientů mělo febrilní neutropenii. Statistická hypotéza této studie stanovila přínos celkového přežití pro skupinu nemocných léčenou vinfluninem na 2 měsíce (6 vs. 4 měsíce). Při výsledném zhodnocení studie byla sice zaznamenána výhoda dvoutměsíčního přežití v rameni s vinfluninem, ale nejednalo se o statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0,29$). Následná multivariantní analýza pracující s prognostickými faktory ukázala statisticky signifikantní efekt vinfluninu na celkové přežití ($p = 0,04$), také faktory jako hladina hemoglobinu, metastatické postižení viscerálních orgánů nebo performance status mají výrazný vliv na přežití při léčbě vinfluninem. V rameni s vinfluninem bylo zaznamenáno 8,6 % objektivních odpovědí, což je méně než v předchozích studiích fáze II. Kontroly onemocnění bylo dosaženo ve 41,1 % a doba do progresu onemocnění byla tři měsíce. Medián trvání odpovědi byl 7,4 měsíce, doba trvání kontroly onemocnění 5,7 měsíce. U nemocných léčených vinfluninem probíhala terapie 9,5 měsíce. Studie fáze III srovnávající kombinaci vinfluninu s BSC a BSC samotnou prokázala na základě sekundární analýzy přínos kombinované terapie pro celkové přežití u nemocných s invazivním lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře po předchozí léčbě platinovým derivátem.

ZÁVĚR

V léčbě karcinomu močového měchýře je pro prospěch pacienta nutné uplatnit multioborový přístup. Urologická péče má jasně dané postavení v diagnostice a operačním řešení. Péče klinického onkologa ji doplňuje v podání chemoterapie jak u neinvazivních tak zejména invazivních karcinomů močového měchýře. Role chemoterapie je nezastupitelná v léčbě metastatického onemocnění za účelem jak prodloužení přežití, tak zlepšení kvality života.

Literatura

1. Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie, 1. vyd. Galén-Karolinum, 2007: 315–323 s.
2. Doporučení České urologické společnosti, www.cus.cz
3. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, et al. SWOG 8710 (INT-0080) Randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 (abstr.3): 2a.
4. De Mulder PHM, Current status of systemic treatment in locally advanced and metastatic bladder cancer *Renal, bladder, prostate and testicular cancer an update*, 2001: 281.
5. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64(12): 2448–2458.
6. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. 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; 18(17): 3068–3077.

7. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* 2007; Chicago, IL.
8. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment (German Association of urological Oncology (AUO) trial AB 20/99) *Ann Oncol*. 2011; 22(2): 288–294.
9. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20; 27(27): 4454–4461.
10. Oosterlinck W, Van der Meijden A, et al. Guidelines EAU pro karcinom močového měchýře (TaT1 – neinvazujícího svalovinu). *Urol List* 2008; 6(2): 121–131.

11. Niegisch G, Lorch A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Patient with Muscle-invasive Bladder Cancer: Which Patients Benefit? *Eur Urol* 2013; 64: 355–357.

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2014

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
Onkologicko-chirurgické oddělení
FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz

