

Systémová léčba karcinomu močového měchýře

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Systémová léčba karcinomu močového měchýře (CaMM) se uplatňuje ve čtyřech základních klinických situacích: v neoadjuvanci před radikální operací CaMM s invazí do svaloviny, v adjuvanci po radikální operaci CaMM, jako součást záchovných protokolů v konkomitanci s radioterapií a jako paliativní léčba pokročilého nebo metastatického onemocnění. Základním cytostatikem v léčbě CaMM je cisplatina, obvykle indikovaná v kombinovaných režimech.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, chemoterapie, cisplatina.

Systemic treatment for bladder cancer

Systemic treatment for bladder cancer is indicated in four clinical situations, including neoadjuvant therapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, adjuvant chemotherapy after cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, as a part of bladder sparing protocols in concomitance with radiotherapy, and for treatment of advanced or metastatic disease. Chemotherapy regimens containing cisplatin are the basis of current systemic therapies for bladder cancer.

Key words: bladder cancer, chemotherapy, cisplatin.

Úvod

Karcinom močového měchýře (CaMM) je třetím nejčastějším urologickým zhoubným nádorem. V roce 2013 byla incidence CaMM v České republice 20 případů na 100 tisíc osob, mortalita 7,6 na 100 tisíc osob (1). Většina případů se vyskytuje u osob starších 65 let a vrchol incidenční křivky je u osob 75–88 let. Riziko onemocnění je u mužů trojnásobné ve srovnání se ženami. Během posledních 20 let je incidence a mortalita stacionární. V 90 % případů jde o nádor z buněk přechodného epitelu.

Většina případů CaMM je diagnostikována v časném stadiu, tedy s invazí omezenou na urotel a lamina propria (tabulka 1). Tito pacienti jsou obvykle léčeni lokální léčbou, zejména endoskopickou. Jen asi 1 pacient z 10 má v době diagnózy CaMM přítomné uzlinové nebo vzdálené metastázy. Zastoupení stadií CaMM v době diagnózy je uvedeno v tabulce 1.

Systémová léčba se uplatňuje ve čtyřech základních klinických situacích: 1) v neoadjuvan-

ci před radikální operací lokalizovaného CaMM s invazí do svaloviny, 2) v adjuvanci po radikální operaci lokalizovaného CaMM s invazí do svaloviny, 3) jako součást záchovných protokolů v konkomitanci s radioterapií a 4) v paliativní léčbě pokročilého nebo metastatického onemocnění.

Standardní složení jednotlivých chemoterapeutických režimů je uvedeno v tabulce 2, doporučení pro jednotlivé indikace chemoterapie podle standardů Evropské urologické asociace (EAU) pak v tabulce 3.

Neoadjuvantní systémová léčba

Radikální cystektomie je účinnou lokoregionální léčbou CaMM. Pokud dojde k recidivě po radikální cystektomii, v 75 % se jedná o vzdálenou metastázu, nikoli o lokoregionální relaps. Hlavním cílem neoadjuvantní systémové léčby je snížit procento recidiv eradikací mikrometastáz. Kromě toho může neoadjuvantní chemoterapie přispět k resekabilitě zmenšením primárního nádoru.

Důležitým důvodem pro zařazení systémové léčby do předoperačního období u CaMM je vysoká náročnost radikální cystektomie, po níž většina pacientů není schopna adjuvantní léčby v rozumném časovém intervalu (za ten se pro adjuvantní chemoterapii obvykle pokládá období do 3 měsíců od operace).

Neoadjuvantní chemoterapie je upřednostňována před adjuvantní léčbou také proto, že má vyšší úroveň důkazů o účinnosti podle zásad evidence-based medicine. Studie přímo srovnávající účinnost neoadjuvantní a adjuvantní léčby nicméně nebyla dosud provedena (2).

Tab. 1. Zastoupení stadií CaMM u pacientů diagnostikovaných v roce 2013 podle údajů Národního onkologického registru (1)

Stadium	%
I	55,8
II	19,7
III	6
IV	11,2
neznámo	7,3



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@ftn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Převzato z: Urol. praxi 2016; 17(3): 102–105

Tab. 2. Doporučené režimy chemoterapie u karcinomu močového měchýře (6). Preferovanými léčebnými režimy v neoadjuvanci, adjuvanci a v první linii léčby metastatického onemocnění jsou AMVAC a gemcitabin/cisplatina. Standardní chemoterapii druhé linie u metastatického onemocnění je vinflunin

	Dávka (mg/m ²)	Den aplikace	Indikace
Akcelerovaný MVAC (AMVAC) á 2 týdny			
metotrexát	30	1.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, paliace
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
Gemcitabin/cisplatina á 4 týdny			
gemcitabin	1 000	1., 8., 15.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, paliace
cisplatina	70	2.	
Gemcitabin/cisplatina á 3 týdny			
gemcitabin	1 000	1., 8.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, paliace
cisplatina	70	2.	
MVAC á 4 týdny			
metotrexát	30	1., 15., 22.	alternativní režim neoadjuvance, adjuvance, paliace
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	
Gemcitabin/karboplatina á 3 týdny			
gemcitabin	1 000	1., 8.	paliace, jen při kontraindikaci cisplatiny
karboplatina	AUC 5–6	1.	
Gemcitabin á 4 týdny			
gemcitabin	1 000–1 200	1., 8., 15.	paliace, jen při kontraindikaci cisplatiny
Vinflunin á 3 týdny			
vinflunin	280–320	1.	2. linie paliace

Neoadjuvantní chemoterapie je v současnosti standardním léčebným postupem pro nemocné v dobrém výkonnostním stavu především u klinických stadiích T2,3 N0 M0. Standardní režimy neoadjuvantní chemoterapie jsou uvedené v tabulce 2. Je důležité si uvědomit, že jejich nejdůležitější součástí je cisplatina, kterou v této indikaci nejde validně nahradit méně nefrotoxickými deriváty platiny (karboplatina, oxaliplatina). Proto není neoadjuvantní chemoterapie vhodná pro pacienty s glomerulární filtrací pod 60 ml/min, kteří tvoří značnou část pacientů s urologickými nádory (3).

Vzhledem k heterogenitě publikovaných klinických studií jsme při hodnocení efektu neoadjuvance odkázali na metaanalýzu publikovanou v roce 2005, do níž bylo zařazeno 3 005 pacientů z celkem 11 studií. V této metaanalýze se pro režimy s cisplatinou prokázalo 5% prodloužení celkového přežití (OS) (poměr rizik 0,86, 95% CI 0,77–0,95, $p = 0,003$) a 9% zlepšení 5letého přežití bez známké onemocnění (HR = 0,78, 95% CI 0,71 až 0,86, $p < 0,0001$) (4).

Doporučenými režimy neoadjuvantní chemoterapie jsou v současnosti akcelerovaný MVAC (AMVAC) a gemcitabin/cisplatina v 21den-

ní nebo 28denní verzi (tabulka 2). Americké guidelines NCCN uvádějí i režim CMV (cisplatina, metotrexát, vinblastin), u něhož proběhla randomizovaná studie s pozitivním výsledkem, ale u nás se prakticky nepoužívá. Preferovaným režimem neoadjuvance je AMVAC. Klasický režim MVAC není již léčbou první volby, protože ve studii u metastatického CaMM se prokázala jeho inferiorita ve srovnání s AMVAC (5, 6).

Adjuvantní systémová léčba

Cílem adjuvantní chemoterapie podobně jako neoadjuvantní léčby je snížit riziko recidivy CaMM po radikální cystektomii. Adjuvantní chemoterapie se používá u pacientů, kteří nedostali neoadjuvanci a jsou po radikální operaci schopni systémové léčby. Indikací jsou zejména pokročilejší lokoregionální stadia (pT3, pT4 a/nebo N1–3). Klinické studie byly opět heterogenní a s nekonzistentními výsledky, metaanalýza však prokázala zlepšení celkového přežití o 9% (7).

Důležitou otázkou je, zda adjuvantní léčba opravdu přispívá k vyléčení. Studie fáze III EORTC 30994 randomizovala pacienty k okamžité chemoterapii nebo k chemoterapii odložené až do recidivy. Používaly se cisplatinové režimy

GC, MVAC nebo AMVAC (8). Pacienti měli CaMM ve stadiu pT3–pT4 nebo pN1–3 a byli po radikální cystektomii. Po střední době sledování 7 let nedošlo k významnému zlepšení v OS při adjuvantní léčbě, i když doba do progresu prodloužená byla. Tento výsledek naznačuje, že adjuvance vede jen k „odkladu“ progresu, ale není schopna jí zabránit.

Podobně jako u neoadjuvance se v současnosti v adjuvanci doporučují režimy AMVAC nebo GC, a to u pacientů s vysokým rizikem recidivy podle výše uvedené definice. Podmínkou je dobrý stav pacienta po radikální cystektomii a vyhovující renální funkce, protože všechny uvedené režimy obsahují cisplatinu (5, 6).

Systémová léčba jako součást zachovných protokolů

Záchovné protokoly pro léčbu CaMM byly vyvinuty pro pacienty odmítající radikální cystektomii, nebo nemocné inoperabilní. I když procentuální úspěšnost záchovné léčby kombinací transuretrální resekce (TUR), chemoterapie a radioterapie se podle zveřejněných studií příliš neliší od výsledků radikální cystektomie, je potřeba mít na paměti, že se jedná o vysoce selektovanou a tudíž nereprezentativní skupinu nemocných. Přímé srovnání oproti cystektomii nebylo provedeno a záchovné protokoly nelze v současnosti považovat za rovnocennou alternativu radikální cystektomie.

Chemoradioterapie je kontraindikovaná při hydronefróze. Za optimální indikaci se považuje CaMM ve stadiu T2 bez hydronefrózy nebo rozsáhlý karcinom in situ. Podmínkou je optimální TUR resekce nádoru před zahájením chemoradioterapie. Využívá se obvykle zevního ozáření na oblast močového měchýře a pánevních lymfatických uzlin do dávky 40 Gy, dále boostu na oblast močového měchýře do 54 Gy a poté další boost na nádor do celkové dávky 64 Gy. Obvyklou kombinací chemoterapií je cisplatina 100 mg/m² á 3 týdny, ale možná je i potenciace kombinací mitomycin C a 5-fluorouracil.

Asi u 25–30% pacientů je nutná záchranná cystektomie. Pozdní komplikací záchovných protokolů může být fibróza s nízkou kapacitou močového měchýře nebo hemoragická cystitida, které výrazně limitují kvalitu života pacientů.

Nejsou k dispozici data podporující podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie před nebo po záchovné léčbě (9).

Tab. 3. Doporučení Evropské urologické asociace ohledně jednotlivých linií chemoterapie (15)

Doporučení	Stupeň doporučení
Neoadjuvantní chemoterapie	
Neoadjuvantní chemoterapie je doporučena pro pacienty s CaMM stadia T2-T4a cN0 M0. Vždy by měla zahrnovat cisplatinu	A
Neoadjuvantní chemoterapie se nedoporučuje pro pacienty, kteří mají kontraindikaci režimů založených na cisplatině	A
Adjuvantní chemoterapie	
Adjuvantní chemoterapii lze nabídnout pacientům s nemocí stadia pT3/4 a/nebo pN+, pokud nebyla podaná neoadjuvantní chemoterapie	C
Léčba metastatického/inoperabilního onemocnění – pacienti schopni léčby cisplatinou	
Indikovány jsou kombinované chemoterapeutické režimy gemcitabin/cisplatin, paclitaxel/gemcitabin/cisplatin nebo MVAC (s podporou G-CSF) nebo AMVAC s G-CSF	A
Kombinované režimy s karboplatinou a/nebo jinými non-platinovými cytostatiky nejsou doporučeny	B
Léčba metastatického/inoperabilního onemocnění – pacienti s kontraindikací cisplatinu	
Indikovány jsou kombinované režimy obsahující karboplatinu nebo monoterapie	C
U pacientů v horším celkovém stavu nebo horšími renálními funkcemi a u pacientů s 0–1 rizikovými faktory podle Bajorina (jimiž jsou Karnofsky PS 80% nebo méně a přítomnost viscerálních metastáz) se doporučuje kombinovaná chemoterapie s karboplatinou, nejlépe gemcitabin/karboplatina	B
Terapie druhé linie	
Pacientům předtím léčeným pro metastatické onemocnění kombinovaným režimem obsahujícím cisplatinu by měl být nabídnut vinflunin nebo klinická studie	A*

* Doporučení oslabené problémem se statistickou významností výsledků klinické studie

Systémová léčba metastatického onemocnění

CaMM se vzdálenými metastázami je nevyléčitelné onemocnění, ale část pacientů bude mít prospěch z paliativní systémové léčby ve smyslu prodloužení života a úlevy nebo oddálení symptomů onemocnění.

Za optimálními režimy v léčbě metastatického CaMM se pokládají v současnosti AMVAC a GC (tabulka 2). V případě nemožnosti podání těchto režimů (obvykle kvůli horšímu stavu pacienta či poruše renálních funkcí) lze zvážit léčbu kombinovanou chemoterapií karboplatina/gemcitabin, případně monoterapii karboplatinou, taxánem či gemcitabinem (6, 10, 11). Pacienti s výkonnostním stavem ≥ 2 a současně přítomnými viscerálními metastázami mají malou naději na prospěch ze systémové léčby a měli by být léčeni symptomaticky (5).

Nejčastěji používaným režimem je kombinace GC, u níž se v randomizované studii prokázala stejná účinnost a nižší toxicita ve srovnání s MVAC. U režimu GC dosáhl v klinické studii medián OS 14 měsíců a 5 let přeživalo 13 % nemocných (12).

Studie s intenzifikovaným chemoterapeutickým režimem s hematologickou podporou, pomocí G-CSF prokázala lepší přežití oproti konvenční chemoterapii (7leté přežití

25 % u nemocných léčených AMVAC oproti 13 % pro MVAC) bez signifikantního zhoršení toxicity léčby (13). Aplikaci AMVAC však nelze doporučit u nemocných v horším celkovém stavu, s významnými komorbiditami a vyššího biologického věku.

Volba léčby pacientů s kontraindikací cisplatinu je obtížná. Karboplatina může mít významnou hematologickou toxicitu a kombinace karboplatina/gemcitabin má možná stejnou účinnost jako gemcitabin samotný s odhadovaným OS kolem 12 měsíců.

U pacientů v progresi po první linii léčby jsou možnosti omezené. Randomizovaná studie s vinfluninem v monoterapii prokázala mírné prodloužení PFS oproti podpůrné léčbě (14), ale celkové přežití bylo v populaci všech léčených pacientů prodlouženo jen statisticky nesignifikantně (6,9 versus 4,6 měsíce, $p = 0,3$). Statistické signifikance bylo dosaženo jen po „očistění“ souboru o pacienty zařazené v nesouladu s protokolem studie – bez histologicky prokázaného pokročilého/metastatického uroteliálního karcinomu, léčené více než jedním předchozím režimem chemoterapie nebo bez progresu na platinovém režimu první linie, a co je nejdůležitější, pacienti léčené předtím adjuvancí nebo neoadjuvancí. Ty jsou ale standardní součástí

dnešních léčebných protokolů a tudíž má tato studie spornou relevanci pro velkou část pacientů s metastatickým CaMM, které potkáváme v klinické praxi. Po této retrospektivní datové operaci byl medián OS statisticky významně delší u vinfluninu oproti placebu (6,9 versus 4,3 měsíce, $p = 0,04$). Pacienti léčení vinfluninem vykazovali signifikantně lepší výsledky i v dalších parametrech, jako je procento nádorových regresí a PFS (14). Vinflunin nebyl navíc srovnáván s cytostatikem, u něhož by bylo možné rovněž předpokládat aktivitu, například s paclitaxelem, nýbrž jen s podpůrnou léčbou. Nicméně vinflunin byl v Evropě (nikoli však v USA) registrován jako jediná chemoterapie pro pacienty s progresí na platinovém režimu.

Nové trendy

Žádná cílená léčba pro pacienty s CaMM dosud nebyla registrována, i když je ve fázi klinického zkoušení řada nadějných molekul. Jistých výsledků bylo dosaženo ve studiích časně fáze s inhibitory mTOR a monoklonálními protilátkami proti receptorům skupiny EGFR, jako jsou trastuzumab proti HER2 a cetuximab proti EGFR1. Nedávno byl ukončen nábor ve studii s chemoterapií na bázi cisplatinu a antiangiogenní léčbou bevacizumabem, ale výsledky ještě nejsou k dispozici (15, 16).

Největší naděje se upínají k imunoterapeutickým lékům, obzvláště inhibitorům dráhy PD-1/PD-L1, jako jsou atezolizumab a pembrolizumab (17, 18). Tyto léky se zkouší v neoadjuvanci, adjuvanci i paliaci a také u nemocných předléčených platinovými režimy nebo s kontraindikací léčby cisplatinou.

Závěr

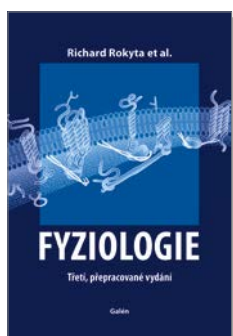
Účinnost systémové terapie CaMM je v současnosti neuspokojivá. Efekt systémové chemoterapie je relativně malý ve srovnání s výsledky dosahovanými u jiných solidních nádorů. Lepších výsledků dosahují intenzifikované režimy chemoterapie, které se v posledních letech zavádí do praxe na základě výsledků klinických studií. Naděje se v současnosti upírají zejména k imunoterapii, u níž probíhají rozsáhlé klinické studie.

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2015–12–30]. <http://www.svod.cz>.
- Teply BA, Kim JJ. Systemic therapy for bladder cancer - a medical oncologist's perspective. J Solid Tumors 2014; 4: 25–35.
- Novotná J, Vítek P a kol. Onkologie v klinické praxi. Mladá Fronta, Praha 2012.
- Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis (2005). Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 48: 202–205.
- Bladder Cancer. NCCN Guidelines Version 2.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- Zhoubný novotvar močového měchýře (C67). Modrá kniha České onkologické společnosti. Platnost od 1. 9. 2015. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/22-zhoubny-novotvar-mocoveho-mechyre-c67/>
- Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005; 48: 189–199.
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 76–86.
- 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.
- 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; 30: 191–199.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 1997; 15: 3394–3398.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. 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; 23: 4602–4608.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 50–54.
- Bellmunt J, Théodore 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; 27: 4454–4461.
- Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04–75. J Clin Oncol 2011; 29: 1525–1530.
- Knollman H, Godwin JL, Jain R, Wong YN, Plimack ER, Geynisman DM. Muscle-invasive urothelial bladder cancer: an update on systemic therapy. Ther Adv Urol 2015; 7: 312–330.
- Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. WWW: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf> (Přístup 7. 2. 2016).
- Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps FA. Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. Eur Urol 2015; 68: 267–279.
- Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014; 515: 558–562.

» KNIŽNÍ NOVINKA



RICHARD ROKYTA ET AL.

FYZIOLOGIE

Třetí, přepracované vydání

Již třetí vydání oblíbené učebnice fyziologie je určeno medikům, ale je vhodné také pro bakalářské studium ošetrovatelství a pro přírodovědné, pedagogické a tělovýchovné obory.

V novém, přepracovaném vydání autoři přehledně a stručnou, přístupnou formou vysvětlují zákonitosti fyziologických pochodů v lidském organismu v normálním i patologickém procesu, a to s využitím nejnovějších výsledků ze všech souvisejících medicínských oborů.

Praha : Galén, 2016, 434 s. – Třetí vydání, 155x225 mm, brožované, barevně, 500 Kč, ISBN 978-80-7492-238-1

Galén, spol. s r.o., Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, 602 139 914
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz