

Radioterapie jako orgán zachovný postup v léčbě invazivního karcinomu močového měchýře

Martin Palkovský, Renata Soumarová

Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Invazivní karcinom močového měchýře (MIBC) je tradičně léčen neoadjuvantní chemoterapií (NAC) a radikální cystektomií (RACE). Přestože trimodální terapie (TMT), zahrnující maximální transuretrální resekci (TUR) a chemoradioterapii (CHRT), přináší srovnatelné výsledky, není dosud považována za standardní léčbu. Tato práce analyzuje výsledky recentních studií a doporučení týkajících se TMT v léčbě MIBC.

Retrospektivní analýzy naznačují, že TMT dosahuje podobného přežití bez metastáz (MFS) a přežití bez nemoci (DFS) jako NAC s RACE. Neexistence přímého srovnání TMT a NAC s RACE však omezuje implementaci TMT jako standardní metody léčby. I přesto nová doporučení uznávají TMT jako rovnocennou alternativu pro pacienty s omezenou způsobilostí k NAC nebo RACE nebo preferující zachování močového měchýře. Nové strategie zahrnující imunoterapii ukazují potenciál ke zlepšení výsledků.

Závěrem lze říci, že TMT představuje účinný orgán zachovný postup u vybraných pacientů s MIBC, avšak volba léčebné strategie vyžaduje individuální přístup a multidisciplinární spolupráci.

Klíčová slova: invazivní karcinom močového měchýře, radioterapie, chemoradioterapie, trimodální terapie, orgán zachovná léčba.

Radiotherapy as an organ-preserving approach in treating muscle-invasive bladder cancer

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) has traditionally been treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) and radical cystectomy (RACE). Although trimodal therapy (TMT), involving maximal transurethral resection (TUR) and chemoradiotherapy (CRT), yields comparable results, it is not yet considered standard treatment. This paper analyses the results of recent studies and recommendations concerning TMT in the treatment of MIBC.

Retrospective analyses suggest that TMT achieves metastasis-free survival (MFS) and disease-free survival (DFS) rates similar to those obtained by NAC with RACE. However, the lack of direct comparison of TMT and NAC plus RACE limits the implementation of TMT as a standard treatment method. Nevertheless, new recommendations recognise TMT as an equally valid alternative for patients with restricted eligibility for NAC or RACE, or for those who prefer bladder preservation. Novel strategies including immunotherapy show potential for improved outcomes.

In conclusion, TMT is an effective organ-preserving procedure in selected patients with MIBC; however, the choice of treatment strategy requires a tailored approach and multidisciplinary collaboration.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, trimodal therapy, organ-preserving treatment.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(2):84-90
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.018>
 Článek přijat redakcí: 13. 1. 2025
 Článek přijat k tisku: 10. 2. 2025

MUDr. Martin Palkovský
 martin.palkovsky@fnkv.cz

Úvod

Léčebná strategie invazivního karcinomu močového měchýře (MIBC) se od 80. let prakticky nezměnila. I dnes léčba MIBC spočívá v podání neoadjuvantní chemoterapie (NAC) s následnou radikální cystektomií (RACE) a event. další adjuvantní terapií. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění, u nádorů močového měchýře stále není orgán zachovný postup považován za standard péče, ačkoliv první klinická studie pokoušející se implementovat radioterapii (RT) do terapeutického algoritmu MIBC, RTOG 85-12, probíhala již v 80. letech (1). Od té doby proběhla celá řada RTOG či SWOG studií, které demonstrovaly účinnost a srovnatelné výsledky RT, příp. chemoradioterapie (CHRT) s NAC a RACE. Pro orgán zachovný postup je důležitá úzká spolupráce mezi onkologem a urologem, jelikož v případě perzistence tumoru po RT by měla následovat salvage RACE. Problematickým aspektem zde může být součinnost těchto odborností a kapacitní či časové možnosti chirurgického pracoviště.

Historie

Standardní postup léčby MIBC u pacientů v dobrém výkonnostním stavu bez výraznějších komorbidit představuje neoadjuvantní CHT na bázi cisplatin (cDDP), preferenčně cisplatina s gemcitabinem (CG), ev. ddMVAC (dose-dense methotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina), s následnou RACE a příp. pooperační terapií. Jako alternativa pro pacienty nevhodné k RACE byl navržen léčebný algoritmus spočívající v RT či CHRT. První studie byly prováděny od roku 1985 (RTOG 85-02) a zahrnovaly různá frakcionační schémata i různá konkomitantně podávaná chemoterapeutika (cDDP, paklitaxel, 5-fluorouracil a další) (1). Přehled těchto studií je uveden v tabulce 1 (1–9).

Jako případná alternativa k RACE se postupně prosadil orgán zachovný postup pomocí trimodální terapie (TMT), která spočívá v maximální transuretrální resekci nádoru močového měchýře (mTURBT) s následnou chemoradioterapií (CHRT). TMT je však v klinické praxi většinou nabízena pacientům, kteří nejsou vhodní pro RACE, možná i proto, že chybí přímé randomizované srovnání TMT a RACE. V rámci TMT bylo hodnoceno něko-

lik konkomitantních režimů, z nichž většina byla založena na cisplatině (např. 5-FU/cDDP, MCV/cDDP a Taxol/cDDP, cDDP/gemcitabin). Míra kompletní odpovědi (CR) se pohybovala v rozmezí 66–88 % a míra 3letého a 5letého celkového přežití byla srovnatelná s dříve publikovanými údaji o RACE.

Povzbudivé výsledky TMT vedly k iniciaci dosud největší randomizované kontrolované studie (360 zařazených pacientů) zaměřené na orgán zachovný postup u MIBC, studie BC2001 (10). Tato studie fáze 3 s poměrně složitým designem randomizovala pacienty s MIBC cT2-T4aN0M0 k samotné RT (178 pacientů) nebo CHRT (182 pacientů) a dále je randomizovala ke standardní normofrakcionované a hypofrakcionované RT (64 Gy ve 32 frakcích à 2 Gy vs. 55 Gy ve 20 frakcích à 2,75 Gy). Nedávno publikované 10leté výsledky ukazují superioritu CHRT v lokoregionální kontrole (5letá kontrola 63 % vs. 49 %, $p = 0,004$), tendenci k méně častému provedení salvage RACE (14 % vs. 22 % v 5 letech, $p = 0,034$) a v přežití specifickém pro karcinom močového měchýře ($p = 0,11$). Nebyl však zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v přežití bez nemoci (DFS), přežití bez metastáz (MFS) ani v celkovém přežití (OS). Navíc nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v kvalitě života při přidání chemoterapie.

Přímé prospektivní srovnání přežití pacientů léčených standardem péče, tedy NAC následovanou RACE, a TMT dosud nebylo publikováno. Na základě dat ze tří kanadských a amerických center byla publikována retrospektivní analýza srovnávající NAC a RACE s TMT u pacientů s MIBC (cT2-T3/4aN0M0). Vyvážené kohorty zahrnovaly dohromady 1 116 pacientů (834 léčených RACE a 282 léčených TMT) (11). Medián sledování byl 4,38 roku v případě radikální cystektomie a 4,88 roku v případě TMT. Pětileté přežití bez metastáz bylo 74 % u RACE a 75 % u TMT, pětileté přežití bez onemocnění bylo 73 % u RACE vs. 74 % u TMT. Salvage RACE byla provedena u 38 (13 %) pacientů léčených TMT. Tyto prakticky shodné výsledky naznačují, že orgán zachovný postup by měl být nabídnut všem vhodným pacientům a neměl by být rezervován pouze pro pacienty v horším stavu neúnosné NAC či RACE.

Ke stejným závěrům dospěla i skupina Brücky et al., kteří na základě dat z nizozemského onkologického registru porovnali dvouleté přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů léčených TMT oproti NAC a RACE u 1 432 pacientů (1 101 podstoupilo NAC a RACE a 331 TMT, s mediánem sledování 39 měsíců) (12). Dvouletý DFS upravený 61,5 % u TMT oproti 55,3 % u NAC a RACE. Dvouleté celkové přežití (OS) u pacientů léčených TMT oproti NAC a RACE bylo 74 % oproti 66 %. Mezi pacienty léčenými TMT a RC nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve dvouletém DFS nebo OS, což posiluje důkazy, že oba přístupy lze u MIBC nabízet jako standardní léčbu.

Systematická metaanalýza 57 studií (30 293 pacientů) srovnávala přežívání pacientů léčených TMT a RACE, 10leté OS bylo 30,9 % vs. 35,1 % pro TMT vs. RACE (p -hodnota 0,32), nádorově specifické přežití bylo 50,9 % vs. 57,8 % pro TMT vs. RACE (p -hodnota 0,26), přičemž pouze 3 % pacientů podstoupila NAC. Při selekci pacientů T3/T4 však výsledky byly již vyrovnané s 10letým nádorově specifickým přežitím 43,5 % pro TMT skupinu vs. 43,5 % pro skupinu s RACE (p -hodnota 0,49) (13).

Současná doporučení

Doporučení EAU k TMT nebo NAC a RACE v léčbě MIBC jsou nejednoznačná (14). Pacienti by měli být probráni v rámci multidisciplinárního týmu a rozhodnutí by mělo být učiněno individuálně na základě celkového stavu pacienta, komorbidit a preferencí pacienta. V případě preference orgán zachovného postupu, by RT neměla nikdy probíhat samostatně, ale měla by být preferována TMT.

TMT bychom měli zvažovat primárně ve dvou situacích: a) pacienti vhodní pro cystektomii, kteří odmítli RACE, a b) starší pacienti nevhodní k NAC nebo RACE. V tomto případě je zásadní správný výběr pacientů (např. tumor T2, bez CIS) (15, 16). U pacientů, kteří nejsou kandidáty pro NAC nebo RACE, lze použít méně přísná kritéria, ale rozsáhlý CIS a/nebo špatná funkce močového měchýře by měly být považovány za relativní kontraindikace.

Historicky se při TMT užíval formát RTOG studií s intervalovou cystoskopií po 4 týdnech RT, v dnešní době je již upřednostňována jednofázová léčba (17). Konvenční ozařovací schéma zahrnuje EBRT na oblast močového

Tab. 1. Přehled studií/RTOG zabývajících se TMT u MIBC

Studie	Počet pacientů	Vstupní staging	RT režim	CHT	Podíl dosažení CR	Konsolidační CHRT režim	OS	Zachování močového měchýře	Medián follow-up	Akutní toxicita Gr 3 a vyšší
RTOG 85-12 (1)	42	T2-4 N0-2 M0	40 Gy à 2 Gy denně na oblast malé pánve	CDDP 100 mg/m ² D1 a D22	66%	Boost 24 Gy à 2 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s CDDP	3leté: 64% 5leté: 52%	5leté: 42%	36 měsíců	1 pacient (2%) – tenké střevo
RTOG 88-02 (2)	91	T2-4 M0	39,6 Gy à 1,8 Gy denně na oblast malé pánve	2 cykly MCV (methotrexát, cisplatin, vinblastin) se sekvenční CHRT s potenciací CDDP	75%	Boost 25,2 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s CDDP	4leté: 62% 5leté: 52%	4leté: 44%	NA	Skupina A s MCV vyšší incidence průjmu a mukozitidy
RTOG 89-03 (3)	123	T2-4 M0	39,6 Gy à 1,8 Gy denně na oblast malé pánve	Skupina A: 2 cykly MCV se sekvenční CHRT s CDDP Skupina B: CHRT s CDDP	61% vs. 55%	Boost 25,2 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře konkomitantně s CDDP	5leté: 49% vs. 48%	5leté: 36 vs. 40%	NA	GU: 4 (7%), GI: 2 (4%)
RTOG 95-06 (4)	34	T2-4 M0	D1, 3, 15, 17 byly aplikovány 3 Gy BID	D1, 2, 3, 15, 16, 17 aplikováno CDDP 15 mg/m ² a 5FU 400 mg/m ²	67%	D1, 2, 3, 15, 16, 17 CDDP a SFU a RT ve stejné dny 2,5 Gy BID	3leté: 83% 5leté: 66%	3leté: 66%	NA	Celkové 21% GU 6%, hematologická 18%, GI 15%
RTOG 97-06 (5)	47	T2-4 M0	D1-13 BID 1,8 Gy na malou pánev s večerním boostem 1,6 Gy na močový měchýř	D1, 2, 8, 9 CDDP 20 mg/m ²	74%	RT 1,5 Gy BID na močový měchýř s weekly CDDP, následně adjuvantní 3 cykly MCV	3leté: 61% 5leté: 48%	3leté: 48%	NA	GU: 2 (8%), GI: 1 (4%), 41% pacientů prodláždělo toxicitu Gr 3 a vyšší při adjuvantní CHT
RTOG 99-06 (6)	80	T2-4 M0	D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Paklitaxel 50 mg/m ² D1, 8 a 15 spolu s CDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	87%	BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50 mg/m ² a CDDP 35 mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	2leté: 79%, 5leté: 56% 3leté: 69%	2leté: 69%	30 měsíců	32% v průběhu CHRT, 29% Gr 4 v průběhu adjuvantní CHT, 1 případ Gr 5
RTOG 02-33 (7)	93	T2-4 M0	D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Skupina A: paklitaxel 50 mg/m ² D1, 8 a 15 spolu s CDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17 Skupina B: SFU 400 mg/m ² a CDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	72% vs. 62%	BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50 mg/m ² a CDDP 35 mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	5leté: 71% vs. 75% 5leté: 71% vs. 71%	5leté: 67%, vs. 71%	60 měsíců	Skupina A: 35% v rámci konsolidace 24% Skupina B: 19% v rámci konsolidace 26%
RTOG 05-24 (8)	66	T2-4 M0	1x denně 1,8 Gy v 36 frakcích, D1-22 na oblast malé pánve, D23-30 na močový měchýř a D31-36 pouze na bulky tumoru	Skupina A (HER2+): weekly paklitaxel a trastuzumab (D1 4 mg/m ² , pak 2 mg/m ²), Skupina B (HER2-): weekly paklitaxel	61,5% vs. 62,5%	Neprobehla	1leté: 72% vs. 68%	NA	NA	Skupina A: Gr 3 0%, Gr 4 5%, Gr 5 5%, Skupina B: Gr 3 50%, Gr 4 8,7%, Gr 5 0%
RTOG 07-12 (9)	66	T2-4 M0	Skupina A (CDDP-unfit) D1-10 2 Gy denně na oblast malé pánve, D11-14 2 Gy denně na oblast močového měchýře a D15-21 pouze na oblast bulky tumoru močového měchýře; vs. Skupina B (CDDP-fit): D1-13 BID 1,6 Gy na malou pánev a večer boost 1,5 Gy D1-5 na celý močový měchýř a D6-D13 pouze na oblast tumoru močového měchýře	Skupina A: gemcitabin 27 mg/m ² 2x týdně D1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 a 25; vs. SFU 400 mg/m ² a CDDP 15 mg/m ² D1-3, 8-10 a 15-17	88 vs. 78%	Skupina A: 12x2 Gy na oblast malé pánve, vs. Skupina B: BID 1,5 Gy na malou pánev konkomitantně s původním CHT režimem, 12 týdnů po CHRT nebo 8 týdnů po RACE byla zahájena adjuvantní CHT gemcitabin 1 000 mg/m ² , paklitaxel 50 mg/m ² a CDDP 35 mg/m ² D1 a 8 à 3 týdny (max. 4 cykly)	3leté: 67% vs. 72%	NA	61 měsíců	Skupina A: hematologická 55%, GI 6%, GU 6%, Skupina B: hematologická 42%, GI 9%, GU 6%

SFU – 5-fluorouracil, BID – dvakrát denně, CDDP – cisplatin, GU – genitourinární, GI – gastrointestinální, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie, MCV – methotrexát, cisplatin, vinblastin, RT – radioterapie

měchýře a lymfatických uzlin malé pánve s počáteční dávkou 40–45 Gy, s boostem na celý močový měchýř do dávky 50–54 Gy a dalším boostem na nádor do celkové dávky 60–66 Gy. Pokud nelze provést boost na oblast nádoru, je možné zvážit ozáření celého močového měchýře do dávky 59,4–66 Gy. V případě významné lymfadenopatie je doporučeno eskalovat dávku na infiltrované lymfatické uzliny za předpokladu dodržení dávkových limitů na normální tkáň. V případě cN0+ nepanuje jednoznačná shoda a elektivní ozáření pánevních lymfatických uzlin by mělo být individuálně zvažováno s přihlédnutím ke komorbiditám pacienta a případné toxicitě.

V případě RT omezené pouze na močový měchýř je vhodné využít mírně hypofracionovaného režimu (55 Gy ve 20 frakcích), který se na základě metaanalýzy studií BC2001 a BCON prokázal být non-inferiorní vůči 64 Gy ve 32 frakcích v lokoregionální kontrole, OS i pozdní toxicitě (18, 19).

Vzhledem k tomu, že neexistují žádné dokončené randomizované studie, byly NAC s RACE a TMT porovnávány pouze v systematických přehledech, metaanalýzách, rozsáhlých populačních studiích a multiinstitucionálních analýzách (11, 13, 20). Tyto studie v souhrnu ukazují podobné onkologické výsledky mezi NAC s RACE a TMT u vybraných pacientů s MIBC. Tyto výsledky podporují názor, že TMT by měla být v rámci multidisciplinárního rozhodování nabízena všem vhodným kandidátům s MIBC, a nikoliv pouze pacientům s významnými komorbiditami, pro které operace není vhodná.

UA/ASCO/ASTRO/SUO doporučuje zvážení TMT u všech pacientů, přičemž by se mělo jednat o metodu volby u pacientů odmítajících či nevhodných k RACE. U pacientů vhodných k NAC s RACE by však měla být upřednostněna tato modalita před TMT (21). Naopak nejnovější doporučení NCCN pro MIBC nyní doporučuje zachování močového měchýře se současnou chemoradioterapií a maximální transuretrální resekci nádoru močového měchýře (TURBT) jako primární možnost léčby u pacientů s onemocněním ve stadiu II (cT2N0) a IIIA (cT3N0, cT4N0, cT1-cT4N1). V důsledku toho již NAC s RACE nepředstavuje jediný standard léčby MIBC a obě léčebné modalita jsou prezentovány s level of evidence 1 (22).

Obř. 1. Příklad izodózních plánů s modulovanou intenzitou s využitím simultánně integrovaného boostu. 86letý pacient s lokálně pokročilým uroteliálním karcinomem močového měchýře (cT3b cN1 cM0), který odmítl RACE, byl léčen vzhledem ke svému věku a komorbiditám samotnou radioterapií. Předepsaná dávka: 50 Gy ve 25 frakcích na oblast močového měchýře, prostaty a infiltrovanou lymfatickou uzlinu, 45 Gy ve 20 frakcích na oblast lymfatických uzlin malé pánve. Poté následoval boost na oblast původního tumoru močového měchýře



Obř. 2. Dávková distribuce boostu 14 Gy v 7 frakcích u výše zmíněného pacienta



Tab. 2. Přehled studií zabývajících se konkomitantní (chemo-)imunoterapií u MIBC

Protokol ID	Studie	Léčebný režim	Počet pacientů	Primární endpoint	Stav studie	Výsledky
NCT03620435 (23)	M-39576	SI-B: 50 Gy à 2,5 Gy na oblast močového měchýře a 40 Gy à 2 Gy na malou pánev, konkomitantně gemcitabin 1 000 mg/m ² weekly a atezolizumab 1 200 mg triweekly (max. 16 cyklů)	8	Bezpečnost	Ukončená	AE Gr ≥ 3: 62,5 %
NCT02602062 (24)	ANZUP 1502	Konkomitantní RT 64 Gy à 2 Gy na oblast močového měchýře s konkomitantní CDDP (35 mg/m ² 2 weekly) a pembrolizumabem (200 mg triweekly)	28	CR, DMFS, LRPFD, mOS	Ukončená	CR 24 týdnů po CHRT: 88 %, 2leté MFS: 78 %, 2leté LRPFS: 87 %, mOS: 39,0 měsíců
NCT02891161 (25)	BTRC-GU15-023 (DUARI)	Konkomitantní RT 64,8 Gy à 1,8 Gy na oblast močového měchýře s potenciací durvalumabem (2 X 1 500 mg triweekly) s následným adjuvantním podáváním à 4 týdny na dobu max. 1 roku	26	2leté PFS, DCR	Ukončená	2leté PFS: 73 %, mPFS: 18,5 měsíce; pravděpodobnost 2letého přežití: 76,8 %, mOS nebyl dosažen, 2leté DCR: 70 %
NCT02621151 (26)	MK3475	64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s CHT dle investigátora (CDDP + 5FU, 5FU + MMC, gemcitabin) weekly +/- 400 mg pembrolizumab à 6 týdnů (max. 9 cyklů)	54	2leté BIFDS	Probíhá, nábor uzavřen	2leté BIFDS: 77 %, 1leté MFS: 85 %, CR dosaženo u 87 % pacientů, AE Gr ≥ 3: 31 %
NCT03617913 (27)		64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s CHT dle investigátora (CDDP + 5FU, 5FU + MMC) weekly +/- 10 mg/kg avelumab biweekly (max. 9 cyklů)	2	CR	Ukončená	NA
NCT03697850 (28)	BladderSpar	Maintenance terapie atezolizumabem 1 200 mg triweekly po CHRT (potenciace dle volby examinařora)	79	2leté BIFDS	Probíhá, nábor uzavřen	NA
NCT03702179 (29)	IMMUNO-PRESERVE	46 Gy na oblast malá pánev a následným boostem na močový měchýř do 64–66 Gy, konkomitantně 3 cykly durvalumab 1 500 mg + tremelimumab 75 mg à 4 týdny	32	2leté pCR	Ukončená	81 % dosáhlo pCR (TUR nebo biopsie), 6měsíční DFS: 80 %, 6měsíční zachování močového měchýře: 76 %, 6měsíční OS: 93 %, AE Gr ≥ 3: 31 %
NCT03747419 (30)		64 Gy à 2 Gy daily nebo 55 Gy à 2,75 Gy daily konkomitantně s avelumabem 10 mg/m ² biweekly	24	CR	Probíhá	NA
NCT03775265 (31)	SWOG/NRGI806, INTACT	CHRT vs. CHRT + 1 200 mg atezolizumab triweekly	475	BIFDS, bezpečnost	Probíhá, nábor uzavřen	AE Gr ≥ 3: 57 %
NCT03844256 (32)	CRIMI	SI-B: 40 Gy à 2 Gy na močový měchýř a 55 Gy à 2,75 Gy, konkomitantně CHRT s MMC a kapectabinem 750 mg/m ² BID a nivolumabem 480 mg à 4 týdny (max. 3 cykly) nebo nivolumabem a ipilimumabem (max. 4 cykly)	50	Bezpečnost	Probíhá	Skupina A – nivo: 100% dokončilo všechny cykly, 2leté DFS: 100%, AE Gr ≥ 3: 10%; Skupina B – ipi + nivo: 50% nedokončilo všechny cykly, 2leté DFS 89%, AE Gr ≥ 3: 30%
NCT04186013 (33)	ATEZOLBLADDER PRESERVE	60 Gy à 2 Gy s konkomitantním atezolizumabem 1 200 mg triweekly (max. 6 cyklů)	39	pCR	Probíhá, nábor uzavřen	NA
NCT04216290 (34)	INSPIRE	CHRT s potenciací cDDP/MMC/gemcitabin + 5FU weekly a 1 500 mg durvalumab triweekly (max. 3 cykly) s adjuvantním durvalumabem à 4 týdny (max. 4 cykly)	95	CR	Probíhá, nábor uzavřen	NA
NCT04241185 (35)	Keynote-992	64 Gy à 2 Gy nebo 55 Gy à 2,75 Gy konkomitantně s pembrolizumabem 400 mg à 6 týdnů, a CHT dle volby investigátora	636	BIFDS	Probíhá, nábor uzavřen	NA
NCT052009988 (36)	Indi-Blade	Indukční 3 cykly nivolumab + ipilimumab triweekly, 10–12 týdnů od zahájení ICs CHRT (preferovaný režim 55 Gy ve à 2,75 Gy) s potenciací MMC + 5FU	50	BIFDS	Probíhá, nábor uzavřen	NA
NCT05879653 (37)	PEVRAD	Indukční 3 cykly enfortumab vedotin + pembrolizumab s následnou konkomitantní RT s potenciací pembrolizumabem	Očekává se 30	2leté BIFDS	Probíhá nábor	NA

SFU – 5-fluorouracil, AE – vedlejší účinky, BID – dvakrát denně, BIFDS – přežití bez nemoci a s netknutým močovým měchýřem, cDDP – cisplatin, CR – kompletní remise, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie, DCR – pravděpodobnost kontroly onemocnění, DFS – přežití bez nemoci, DMFS – přežití bez vzdálených metastáz, ICs – inhibitory kontrolního bodu, LRPFS – přežití bez lokoregionálního relapsu, MMC – mitomycin, MFS – přežití bez metastáz, mOS – medián celkové přežití, mPFS – medián přežití bez progresse, pCR – patologická kompletní remise, PFS – přežití bez progresse, SI-B – simultánně integrovaný boost, RT – radioterapie

Doporučení NCCN a UA/ASCO/ASTRO/SUO je shodné s doporučením EAU v rámci toho, které skupiny pacientů považují za adepty k TMT, jedná se o pacienty s malými nejlépe solitárními tumory T2–T3, bez koexistujícího CIS, bez obstrukce juxtavezikálního ureteru, bez hydronefrózy a s dobrou funkcí močového měchýře (21, 22).

Kontroverze

TMT v kombinaci s imunoterapií

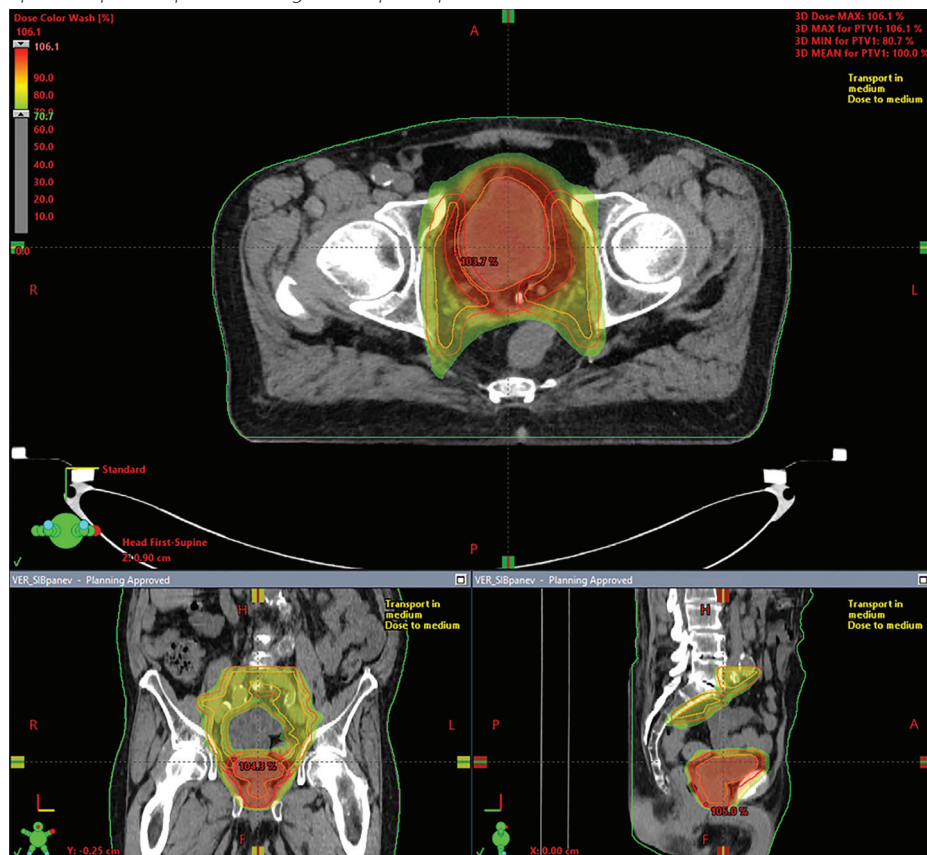
V současné době probíhá několik studií s podobným designem, ve kterých jsou pacienti léčeni standardním TMT protokolem společně s imunoterapií (ICIs) konkomitantně nebo i v maintenance fázi po ukončení TMT.

V rámci studie fáze I NCT03620435 bylo zařazeno pouze 8 pacientů, kteří podstoupili maximální TURBT a následnou CHRT (potenciace gemcitabinem 1 000 mg/m² weekly a atezolizumabem 1 200 mg/m² à 2 týdny, RT probíhala metodou SIB do dávky 55 Gy na oblast močového měchýře à 40 Gy na oblast malé pánve), v atezolizumabu bylo po CHRT následně pokračováno po dobu maximálně 16 cyklů. Hlavním cílem bylo popsat toleranci a toxicitu léčby. Studie byla předčasně ukončena pro výskyt nežádoucích účinků i po redukcí dávky atezolizumabu na 840 mg à 3 týdny. 75 % pacientů vyvinulo toxicitu vyššího stupně (irTRA E G 3 a 4) (23).

Efektivita konkomitantní chemoimunoterapie a/nebo imunoterapie byla demonstrována již v mnoha studiích, přehled je uveden v tabulce 2 (23–37). Studie ANZUP-1502 na 28 pacientech léčených TMT s potenciací cDDP weekly a pembrolizumabem reportovala dosažení CR u 88 % pacientů, 2leté přežití bez metastáz bylo 78 % a 87 % nevykázalo lokoregionální recidivu onemocnění, medián OS dosáhl 39 měsíců (24). Obdobného schématu ale s durvalumabem využila studie DUART, kde bylo dosaženo mediánu PFS za 21,8 a mediánu OS za 30,8 měsíců (25).

Zatím největší takovouto studií se 475 zařazenými pacienty je studie SWOG/NRG 1 806, známá také jako INTACT, randomizovaná studie fáze III zkoumající účinnost současné CHRT (konkomitantní CHT dle volby investigátora) s atezolizumabem podávaným à 3 týdny nebo bez něj u paci-

Obr. 3. Příklad izodózních plánů s modulovanou intenzitou s využitím simultánně integrovaného boostu. 71letý pacient s lokalizovaným uroteliálním karcinomem močového měchýře (pT2 z TUR a cN2 cM0), který podstoupil NAC, avšak pro toxicitu byl následně kontraindikován k výkonu, podstoupil samostatnou hypofrakcionovanou radioterapii. Předepsaná dávka: 55 Gy ve 20 frakcích na oblast močového měchýře a prostaty, 44 Gy ve 20 frakcích na oblast lymfatických uzlin malé pánve. Boost na lymfatické uzliny nebyl aplikován pro kompletní radiologickou odpověď po NAC



entů s lokalizovaným MIBC. Jako primární end-point studie bylo zvoleno přežití bez příhod v močovém měchýři (29). Definitivní data jsou očekávána v roce 2027, ale první výsledky již byly publikovány, a to první výsledky o bezpečnostním profilu této kombinace v roce 2021 na souboru 73 pacientů. Nejčastější toxicita byla hematologická (G 3: 64 % ve skupině s atezolizumabem vs. 30 % ve skupině bez něj), nebyla zaznamenána žádná irTRA E Gr 3 a více (38). Zatím poslední data o toxicitě na souboru 213 pacientů ukazují na vyšší toxicitu v rameni s atezolizumabem. Celkem u 65 pacientů byla hlášena v rameni s atezolizumabem toxicita G 3 nebo vyšší související s léčbou oproti 44 pacientům v kontrolním rameni (57 % vs. 44 %). Nejčastější toxicita byla hematologická (43 % vs. 36 %), nebyla však považována za irTRA E. V rameni s atezolizumabem byly pozorovány tyto irTRA E G 3 nebo vyššího: pankreatitida (1), vyrážka (1), akutní poškození ledvin (2), gastritida (1),

elevace transamináz (1) a dušnost (1), celkově u 5 % zařazených pacientů (39).

V současné době se čeká na výsledky studie KEYNOTE-992 s konkomitantním podáváním pembrolizumabu a nábořem přes 600 pacientů. Zajímavou studií je rovněž japonský trial PEVRAD, který se snaží replikovat skvělé výsledky studie EV302-KEYNOTE-A39. V indukční fázi jsou podány 3 cykly EVP s následným konkomitantním a maintenance podáváním pembrolizumabu. Studie by měla být ukončena 2027.

Neoadjuvantní chemoterapie a TMT

Role NAC v rámci managementu MIBC je pevně zakořeněná již od studie SWOG 8710, která ukazuje, že NAC následovaná RACE zlepšuje OS. Otázku, zda NAC předřadit TMT, řešila studie RTOG 89-03 z roku 1998, která hodnotila účinnost NAC v režimu MCV následované TMT (3). Ve studii nebyl mezi rameny zaznamenán signifikantní rozdíl v 5letém OS (48 % vs.

49%). Na základě této studie bylo na dlouhou dobu přijímáno, že NAC nevede k prodloužení přežití oproti samotné TMT, navíc přidání MCV bylo spojeno s významnou toxicitou, která vedla k předčasnému ukončení studie. Tato studie se stala terčem kritiky, jelikož režim MCV i techniky RT jsou dnes již dávno překonány. Proto byla iniciována kanadská multicentrická studie fáze III zahrnující 785 pacientů s MIBC (cT2-4aN0-2M0), kteří podstoupili RT s nebo bez NAC v režimu MVAC, ddMVAC nebo CG. Tato studie potvrdila závěry studie RTOG 89-03, u pacientů podstupujících NAC s TMT nebyl prokázán přínos pro OS ve srovnání se samotnou TMT (p-hodnota = 0,4) (40).

Rozsah TURBT

V retrospektivní studii hodnotící 757 pacientů s nemetastazujícím MIBC, kteří podstoupili TMT ve stejných 10 kanadských institucích,

byl zkoumán vliv nekompletní transuretrální resekce nádoru močového měchýře. U 484 pacientů byla popisována R0 resekce z TURBT, u 259 pacientů byla TURBT neúplná. Nebyly pozorovány rozdíly v pětiletém OS (48 % vs. 52 %, p = 0,8), nádorově specifickém přežití (CSS, 64 % vs. 61 %, p = 0,7) ani DMFS (43 % vs. 46 %, p = 0,8) (41).

Závěr

Na základě prezentovaných výsledků se TMT jeví léčebnou metodou se srovnatelnými výsledky v porovnání s NAC a RACE. Problematickým však může být srovnání s kontrolní skupinou. Komparace OS, PFS a dalších parametrů, alespoň ve starších studiích, probíhala s NAC a RACE bez další adjuvantní terapie, event. se zvažovanou adjuvantní RT. V současnosti se však standardem péče stává adjuvantní nebo perioperační podání ICI.

Nepřímé srovnání konkomitantní chemoimuniterapie durvalumabem s perioperačním durvalumabem s CG (studie NIAGARA) snad brzy nabídne studie IMPACT. Tento vývoj podtrhuje slibnou budoucnost léčby karcinomu močového měchýře a nabízí naději na zlepšení výsledků léčby.

Závěrem tedy můžeme shrnout: a) RACE již není jediným doporučeným standardem v léčbě MIBC, b) TMT nabízí u vhodně vybraných pacientů rovnocenné výsledky s RACE, c) je nutné zvážit možnosti podání event. adjuvantní terapie a jejího případného benefitu u pacientů podstupujících RACE. I tak bychom měli být při volbě TMT u pacientů únosných CHT na bázi cDDP a/nebo RACE obezřetní. Prozatím nemáme žádné srovnání účinnosti TMT v porovnání s NAC a RACE s případnou adjuvantní imunoterapií, proto se dá předpokládat, že většina z nás by i tak volila standardní léčebnou sekvenci.

LITERATURA

1. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;25(5):783-790. doi: 10.1016/0360-3016(93)90306-G.
2. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *JCO.* 1996;14:119-126. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.119.
3. 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. *JCO.* 1998;16:3576-3583. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576.
4. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The Initial Results in Muscle-Invasive Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the Initial Response. *The Oncologist.* 2000;5(6):471-476. https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-471.
5. Hagan M P, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a Phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57(3):665-672. https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00718-1.
6. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology.* 2009;73(4):833-837. https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036.
7. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncology.* 2013;14(9):863-872. doi: 10.1016/

10. Michaelson MD, Hu C, Pham HT, et al. A Phase 1/2 Trial of a Combination of Paclitaxel and Trastuzumab With Daily Irradiation or Paclitaxel Alone With Daily Irradiation After Transurethral Surgery for Noncystectomy Candidates With Muscle-Invasive Bladder Cancer (Trial NRG Oncology RTOG 0524). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;97(5):995-1001. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.018.
9. 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. *JCO.* 2019; 37:44-51. doi: 10.1200/JCO.18.00537.
10. Hall E, Hussain SA, Porta N, et al. Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *European urology.* 2022;82(3):273-279. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.04.017.
11. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncology.* 2023;24(6):669-681. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00170-5.
12. Brück K, Meijer RP, Boormans JL, et al. Disease-Free Survival of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder-Preserving Therapy: A Nationwide Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2024;118(1):41-49. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.027.
13. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018;36(43). doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.002.
14. Witjes J A, Bruins HM, Carrión A, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European urology.* 2024;85(1):17-31. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016.
15. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Can-

16. 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. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5548.
17. EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress: Paris; 2024.
18. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol.* 2021;22:246. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30607-0.
19. Amestoy F, Roubaud G, Antoine M, et al. Review of hypofractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;142:76. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.010.
20. Qiu J, Zhang H, Xu D, et al. Comparing Long-Term Survival Outcomes for Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Who Underwent with Radical Cystectomy and Bladder-Sparing Trimodality Therapy: A Multicentre Cohort Analysis. *J Oncol.* 2022; 7306198. doi: 10.1155/2022/7306198.
21. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DJ, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *The Journal of urology.* 2024;212(1):3-10. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003981.
22. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer – Version 5.2024. 2024;October 28. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
23. Marcq G, Souhami L, Cury FL, et al. Phase 1 Trial of Atezolizumab Plus Trimodal Therapy in Patients With Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021;110(3):738-741. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.033.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz