

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 cisplatiny (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