

Kombinované měchýř šetřicí postupy v léčbě lokálně pokročilých uroteliálních nádorů

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Pro pacienty s pokročilým uroteliálním karcinomem močového měchýře představuje základ kurativní léčby chirurgický výkon v podobě radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií. Často jde však o výkon primárně technicky nebo z jiných důvodů neproveditelný nebo si pacient přeje pro zachování kvality života močový měchýř ušetřit. Onkologická léčba v podobě neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je spojena s vysokým počtem léčebných odpovědí, včetně kompletních regresí nálezu a prodloužením přežití, navíc mnohem pravděpodobněji umožní operaci s ponecháním močového měchýře.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, cisplatina, gemcitabin, uroteliální karcinom močového měchýře, radikální cystektomie, imunoterapie.

Combined bladder-saving procedures in the treatment of locally advanced urothelial tumors

Radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy is the basic curative treatment for patients with advanced urothelial urinary bladder carcinoma. However, surgical treatment is quite often unfeasible from technical or other reasons or there is a patient wish to maintain his quality of life by urinary bladder sparing. Oncological treatment in the form of platinum-based neoadjuvant chemotherapy is associated with a high number of treatment responses, complete remission incl. and with an overall survival improvement, moreover, there is higher probability of bladder sparing surgery.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, gemcitabine, urothelial urinary bladder carcinoma, radical cystectomy, immunotherapy.

Úvod

Nádory močového měchýře převažují u mužů, jejich absolutní incidence již v posledních letech nenarůstá (po vzestupu do roku 2004 lze dle svod.cz pozorovat setrvalý trend a postupně i mírný pokles; v r. 2015 cca 1613 vs. 545 případů u žen), zatímco mortalita se prakticky nemění. Věkově je nejvyšší výskyt kolem a po 70. roku věku, jedná se tedy nejčastěji o nádorové onemocnění staršího věku. Největší část pacientů má tumor zachycený ještě v 1. stadiu, tedy lokalizovaný a s léčbou zcela v kompetenci ošetřujících urologů, počet 2. a 3. stadií se bohužel dlouhodobě příliš nemění, na úkor stadia neurčeného však bohužel přibývá i pacientů s nádorem diagnostikovaným ve fázi metastat-

tické, tedy v primárně 4. stadiu (1). Do této skupiny navíc pravidelně přecházejí nemocní s dříve léčeným onemocněním lokalizovaným nebo lokálně pokročilým, u kterých postupně dojde k diseminaci. Zde se však již nelze obejít bez léčby systémové, která je již kompetencí onkologů. Jakýmsi mezistupněm jsou právě nádory lokálně pokročilé, kde lze chirurgický přístup uplatnit hraničně nebo až jako sekundární po předchozí terapii onkologické v podobě chemoterapie. Navíc lze takto řešit i nálezy, které by musely skončit radikální cystektomií s významným zásahem do kvality života pacienta, zatímco po onkologické neoadjuvanci by bylo možno s určitou pravděpodobností díky downstagingu a downsizingu provést i zákrok šetřicí močový

měchýř se zachováním přirozené derivace moči. Tento přístup tedy vyžaduje dobrou spolupráci mezi urology a onkology. Při plánovaném pokusu o chirurgický výkon je naopak menší význam spojen s radioterapií, jejíž zařazení by mohlo operační zákrok – především zachovný – komplikovat nebo znemožnit, tato léčebná modalita je tedy limitována k využití u pacientů s nádory operačně či jinak neřešitelnými.

Chemoterapie u uroteliálních nádorů

Jedná se o aplikaci cytostatik podávaných buď samostatně v monoterapii nebo v jednotlivých režimech. Tato léčba je u uroteliálních karcinomů měchýře využitelná v řadě indikací:

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., svobodat@fnplzen.cz

Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň, Alej Svobody 80, 323 00 Plzeň

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(3): 121–125

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2018

Tab. 1. Nejčastěji používané kombinace chemoterapie v léčbě uroteliálních nádorů močového měchýře

Režim	Dávka (mg/m ²)	Den aplikace	Poznámka
Dávkově denzní (dd) MVAC ■ Methotrexát ■ Vinblastin ■ Doxorubicin ■ Cisplatina <i>Aplikace á 2 týdny</i>	30 3 30 70	D1 D2 D2 D2	nutná profylaxe G-CSF po každém cyklu preferovaný režim neoadjuvance, adjuvance a paliace
MVAC ■ Methotrexát ■ Vinblastin ■ Doxorubicin ■ Cisplatina <i>Aplikace á 4 týdny</i>	30 3 30 70	D1, 15, 22 D1, 15, 22 D2 D2	alternativní režim
Cisplatina/Gemcitabin (CG) ■ Gemcitabin ■ Cisplatina <i>Aplikace á 3 týdny</i>	1 000 70	D1, 8 D2	preferovaný režim neoadjuvance, adjuvance a paliace
Karboplatina/gemcitabin ■ Gemcitabin ■ Karboplatina <i>Aplikace á 3 týdny</i>	1 000 AUC 5–6	D1, 8 D1	u pacientů nevhodných k podání cisplatiny, jenom v paliativní léčbě
Gemcitabin <i>Aplikace á 4 týdny</i>	1 000–1 200	D1, 8, 15	u pacientů nevhodných k podání cisplatiny, spíše při paliativním záměru, lze i ve 2. linii, pokud nebyl použit v první linii
Vinflunin <i>Aplikace á 3 týdny</i>	280–320	D1	v paliativní léčbě 2. linie po selhání platinového režimu, pacienti s PS 0–1 dle ECOG, nepředlčení adjuvantní či neoadjuvantní CHT

Lze ji podat místo BCG vakcíny v podobě instilace v rámci adjuvance po excizi zatím lokalizovaných neinvazivních nebo jen minimálně invazivních ložisek, jako adjuvantní léčbu standardní po resekci pokročilejších nádorů, jako paliativní postup u metastatických forem nádoru, ale rovněž jako neoadjuvanci za účelem umožnění provedení chirurgického výkonu či dokonce s cílem ušetření močového měchýře.

Obecně lze potvrdit, že nejúčinnějším cytostatikem je cisplatina a ta je tudíž základem většiny kombinovaných postupů. Vyznačuje se významnou hematotoxicitou, vysokým dvoufázovým emetogenním potenciálem (zahrnující nauzeu a zvracení akutní i oddálené), ototoxicitou, ale především nefrotoxicitou. Součástí běžné aplikace cisplatiny je tedy řádná premedikace včetně setronů, především však pre- a posthydratace. Právě to může být u pokročilých nádorů močového měchýře značným problémem, jelikož je toto onemocnění často provázeno vlivem ztíženého odvodu moči či zmenšené kapacity měchýře s průvodní poruchou ledvinových funkcí. Založení nefrostomie by sice ke zlepšení odchodu moči mohlo přispět, nikoliv však těsně před plánovaným podáním jakékoliv chemoterapie, navíc podle našich klinických zkušeností představuje faktor zhoršeného přežití. K preferenci platiny a na ní založených režimů nás vede

zkušenost, že jsou spojeny s největším počtem léčebných odpovědí a mírným prodloužením přežití, zatímco cytostatika a režimy ostatní jsou spojeny s výsledky horšími. Nejčastěji používané kombinace chemoterapie v léčbě uroteliálních nádorů močového měchýře jsou obsahem tabulky 1 (2).

Většina používaných režimů je známa již dlouhou dobu, což naznačuje jistou bezvýchodnost situace především u velmi pokročilých a diseminovaných nádorů, kde jsou léčebné možnosti dosti omezené. Stejně jako u řady jiných nádorových onemocnění není další z platinových derivátů – karboplatina – považována za adekvátní náhradu a její podání je tedy spíše doménou paliativních postupů. Cytoredukce, které by byly spojeny s možností zachování močového měchýře, jsou pozorovány poměrně vzácně. V současné době máme rovněž kromě monoterapie právě karboplatinou, event. gemcitabinem, k dispozici zatím jediné léčivo se schválenou úhradou v druhé linii a tím je vinflunin. Taxany nejsou v této indikaci používány, naopak jako alternativu budeme moci zřejmě brzy použít imunoterapii (schválen byl již nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab a další látky, u nás však nemají úhradu a nemají ani data ohledně svého využití v kombinovaných postupech). Další cytostatikum pro třetí nebo

vyšší linii léčby již k dispozici nemáme, skutečností však zůstává, že v této fázi onemocnění již téměř žádný z pacientů nesplňuje kritéria pro aplikaci další chemoterapie, jsou totiž převážně ve špatném celkovém stavu s průměrným PS 3 podle hodnocení ECOG nebo WHO.

Chemoterapie jako neadjuvantní léčba u měchýř šetřících přístupů

Primární léčbou lokalizovaných uroteliálních nádorů močového měchýře je radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií. Hlubší invaze do svaloviny měchýře (nádory cT2 a vyšší) je však spojena s vysokým rizikem vývoje uzlinového postižení a relativně časně diseminace v rozmezí několika měsíců až let, onemocnění je tak již spíše systémového charakteru (3). Zdůvodnění pro indikaci celkové léčby je tak jednoznačné, zvláště v případech doplnění chirurgického výkonu, který výrazně sníží riziko recidivy lokoregionální, ale nemůže ovlivnit generalizaci.

Chemoterapie, která má jako jediná onkologická léčba v této situaci opodstatnění, je v neadjuvantním podání spojena s řadou výhod a samozřejmě jistými riziky či nevýhodami. Mezi pozitiva patří především možná lepší účinnost díky vyšší koncentraci cytostatika v cílové tkáni při dosud neporušeném cévním zásobení. Z téhož důvodu je rovněž pozorovatelná její lepší tolerance ve srovnání s touto léčbou aplikovanou pooperačně, především však hlavním cílem zůstává zmenšení rozsahu nádoru, likvidace subklinického postižení a částečná devitalizace umožňující provedení bezpečnějšího chirurgického zákroku, zejména v situacích, kdy byl tento zákrok původně obtížně proveditelný nebo dokonce zcela nemožný (4, 5). Navíc je uváděno, že nezhoršuje operační morbiditu (6). Může být dokonce dosaženo kompletní remise onemocnění (obrázky 1–4), která je podle literatury spojena se zlepšením prognózy a prodloužením přežití. Naopak je však nutno přiznat riziko možného nadbytečného využití chemoterapie při nesprávném zhodnocení (overstagingu) rozsahu postižení a při nedostatečné účinnosti léčby oddálení chirurgického výkonu nebo dokonce jeho znemožnění při výrazné progresi. Jedním z nejpodstatnějších rysů spojených s podáním onkologické léčby chemoterapií s nebo bez radioterapie a následnou možností provedení cystektomie parciální, měchýř šetřící, je přede-

Obr. 1 a 2. CT snímky u 75letého pacienta s karcinomem močového měchýře, cT3N1M0, G3. Ureterohydronefróza oboustranně, při měchýři vpravo průměru 16 mm a vlevo 14 mm (níže), zesílení a nepravidlost stěny močového měchýře více vpravo při jeho rozsáhlém tumorózním postižení se stenózou ústí obou močovodů (zdroj ORAK a KZM FN Plzeň, 11/2016)



Obr. 3 a 4. CT snímky téhož pacienta po 3 cyklech neadjuvantní chemoterapie v režimu CG s normalizací původního městnaté dutých systémů oboustranně (níže) a výraznou redukcí infiltrace stěny močového měchýře (zdroj: KZM FN Plzeň, 4/2017). Při následné radikální cystoprostatektomii s pánevní lymfadenektomií již nádor v močovém měchýři nebyl prokázán, odstraněno 15 negativních uzlin, dosaženo tedy pCR. Pacient dále pouze sledován



vším zachování kvality života pacienta, jež by byla cystektomií radikální ovlivněna zásadně.

Vzhledem k nižší incidenci karcinomu močového měchýře v populaci v porovnání s ostatními nádory se nelze divit, že zařazová-

ní nemocných do studií je poměrně obtížné, pomalý nábor a nižší počty zařazených pacientů často neumožňují dosažení sledovaných cílů a jednoznačných statisticky významných výsledků, je tedy nutné hodnotit jejich závěry i formou metaanalýz. Nepříznivým faktorem je jak značná heterogenita výsledků, nejednotná definice základních pojmů a rozdíly v souborech zařazených nemocných.

Např. ve studii SWOG s 307 zařazenými pacienty s nádory měchýře stadia T2–T4a léčených radikální cystektomií s nebo bez neadjuvantní chemoterapie 3 cykly MVAC potvrdila nižší riziko přítomnosti reziduálního tumoru (15 % vs. 38 %, $p < 0,01$) v rameni kombinovaném, stejně jako při velmi dlouhé době sledování 11 let významné prodloužení mediánu celkového přežití (77 vs. 46 měsíců, $p = 0,06$) (7). To potvrdila rovněž novější studie z r. 2014 s podáním 2 cyklů téhož režimu předoperačně (8).

Ve studii BA06/EORTC 30894 bylo 976 nemocných po neadjuvantní chemoterapii CMV (režim s cisplatinou, methotrexátem a vinblastinem) léčeno následně radikální lokální léčbou chirurgickou nebo aktinoterapií (obr. 5, 6). Jejím výsledkem bylo 6% prodloužení přežití vlivem podání neoadjuvance (HR 0,84, $p = 0,037$) (9). V metaanalýze 11 klinických studií (10) z roku 2005 na celkem více než 3 000 pacientech léčených chemoterapií založené na cisplatině bylo rovněž potvrzeno prodloužení celkového přežití podobného rozsahu (5 %) a v 5 letech zlepšení DFS o 9 %.

Asi nejnovější metaanalýza z loňského roku na 3 285 pacientech v 15 studiích s různými režimy použité neadjuvantní chemoterapie došla k témuž závěru, navíc bylo možno provést alespoň určité porovnání účinnosti jednotlivých použitých kombinací cytostatik (11, 12). Překvapivě nefungovala monoterapie cisplatinou, která ke zlepšení přežití nevedla (HR 1,1, $p = 0,48$). Proti tomu kombinace MVAC, CMV i platina s gemcitabinem byly spojeny s prodloužením přežití o 8 % (53 % vs. 45 %). To v případě posledně uvedeného režimu platí pro gemcitabin podaný s cisplatinou, výsledky kombinace s karboplatinou jsou horší, což společně s dalšími závěry svědčícími pro nižší efektivitu karboplatiny zařazují toto cytostatikum do neoadjuvance za nevhodné. Některé studie také hodnotily aplikaci režimu MVAC v dávkově denzní formě (13), která je sice co do délky léčby významně kratší, vyžaduje

však vzhledem k hematotoxicitě zajištění v podobě podávání růstových faktorů a navíc počty dosažených remisí se nelišily od tohoto režimu podávaného standardně.

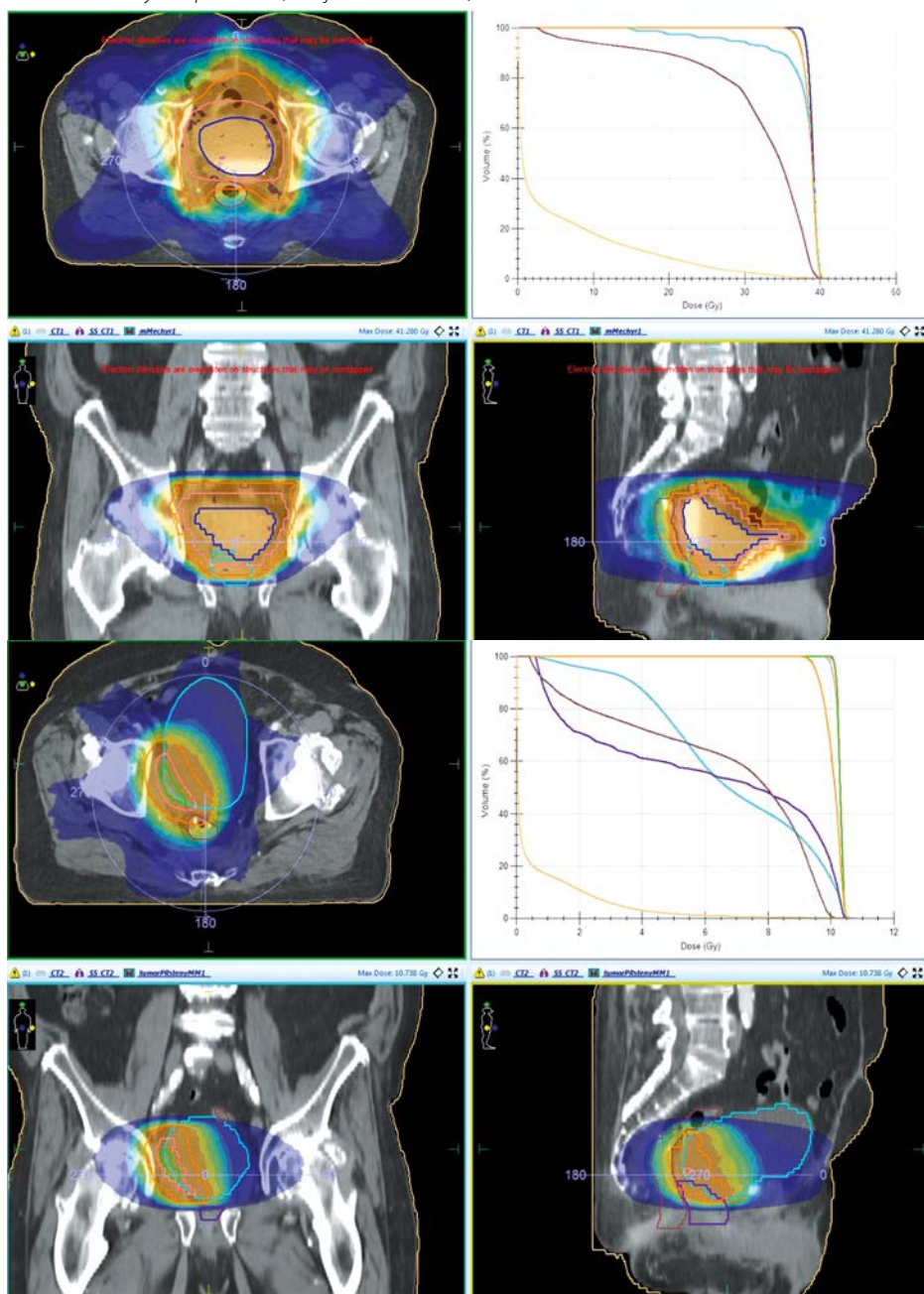
Ve studii Herr a kol. (4× MVAC + TUR) bylo po 10 letech naživu 74 % pacientů a z toho 58 % jich mělo funkční močový měchýř. De la Rosa a kol. ve své studii podávali 3 cykly CMV (v případě dosažení CR ještě další 3) a předpokládané 7leté přežití s funkčním měchýřem činilo 28 %, při dosažené remisi dokonce 52 %. Sternbergová a kol. podávali 3× MVAC a přežití po 5 letech dosahovalo 60 % a s intaktním močovým měchýřem 44 %. Všechna tato čísla jsou velmi optimistická a dosvědčují, že koncept kombinovaných postupů vedoucích k ušetření měchýře má reálné opodstatnění a je dobře proveditelný.

Aktuální stav kombinovaných metod léčby a role radioterapie – trimodální postup

Všechna v onkologii nejčastěji používaná odborná doporučení ESMO a NCCN uvádějí u vhodně selektovaných pacientů možnost parciální cystektomie s šetřením močového měchýře po předchozí neadjuvantní chemoterapii založené na cisplatině, event. maximální TUR nádoru s následnou radiochemoterapií, jež je ovšem spojena s vyšší zátěží pacienta. Mezi vhodné kandidáty patří nemocní s nádory cT1 a G3, T2–4N0M0 nebo po opakovaných TUR pro recidivující uroteliální karcinom. Hlavním cílem kombinovaného postupu s přidáním předoperační chemoterapie je dosažení downstagingu, umožnění parciálního výkonu a ovlivnění mikrometastáz. Monoterapie v podobě samostatné operace nebo radioterapie není dostatečně efektivní a studie ukazují, že chemoterapie podaná adjuvantně po radikální cystektomii není spojena se zlepšením přežití, takže opačný postup se zdá vhodnější. Mezi možné kontraindikace multimodálních měchýř šetřících postupů patří hydronefróza, na našem uvedeném případě (viz obrazová dokumentace) lze však doložit, že tato skutečnost je poměrně relativní, neboť při dosažení regrese nálezu dochází k úpravě stavu vývodných močových cest i renálních testů. Problémem tak v podobných případech spíše zůstává stav při zahájení chemoterapie.

Radioterapie je u nádorů močového měchýře využitelná jako metoda léčby paliativní,

Obr. 5 a 6. Plán radikální radioterapie tumoru močového měchýře při jeho vyprázdnění (níže) u 85letého pacienta nevhodného k chemoterapii a radikální cystektomii se zvýšením dávky pouze v oblasti tumoru v měchýři naplněném (zdroj: ORAK FN Plzeň)



ke zmírnění symptomatologie – bolestí, hematurie apod. (obrázky 5, 6). Samostatná předoperační radioterapie není používána, protože ve všech 6 publikovaných randomizovaných studiích byla sice spojena s vyšším počtem pCR, ale nevedla proti samotné operaci k žádnému zlepšení přežití. Nejnověji publikovaná anglická studie byla založena na aplikaci neadjuvantní radiochemoterapie před parciální cystektomií a prokazuje zlepšení 2letého PFS (67 % vs. 54 %, $p = 0,03$) a 5letého OS (48 % vs. 35 %, $p = 0,16$), což jsou výsledky prakticky shodné s radikální cystektomií. Tento postup by se tedy mohl stát novým standardem.

Ostatně jeho realizovatelnost potvrdilo více prací, např. německá Krauseho a kol. (14) založená na TUR s maximální možnou resekci nádoru u 473 pacientů, po kterém v odstupu 4–6 týdnů následovala radiochemoterapie. Délku přežití ovlivňovaly klasické faktory typu rozsahu nádoru (pT1 vs. pT2/3 vs. pT4), postižení lymfatických uzlin (cN0 vs. cN1), velikosti rezidua (R0 vs. R1 vs. R2) a přítomnost metastáz, nikoli však grade nádoru (G1–3) nebo počet jeho ložisek. Pro nemocné splňující kritéria pT1, cN0 a cM0 bylo při mediánu doby sledování 6 let dosaženo výsledků zcela srovnatelných s radikální cystektomií, zdá se tedy, že takto by mohla znít

definice optimální pacienta pro výše uvedený trimodální postup.

RT totiž zvyšuje lokální kontrolu, takže při nejběžnějším postupu: TUR – RTCHT – reTUR je cystektomie indikována pouze při perzistenci nádoru. Podle americké metaanalýzy studií s tímto přístupem činilo 5leté celkové přežití 54 % a 33 % nemocných mělo zcela funkční močový měchýř, v německé analýze s RT a chemoterapií založenou kromě cisplatinu i na podání 5-fluorouracilu dokonce 74 % a v 82 % s funkčním měchýřem.

Důležité je právě správně definovat pacienta, pro kterého je uvedený bi- nebo s přidáním radioterapie trimodální postup s ušetřením močového měchýře vhodný a měl by být zvažován. Kromě dobrého celkového stavu nemocného – nejlépe WHO 0–1, samozřejmě spíše nižšího věku, bez závažnějších komorbidit a vhodným rozsahem onemocnění existuje vlastně jediná podmínka. Tou je jeho předpokládaná schopnost podstoupit všechny jednotlivé léčebné modality samostatně, jelikož jejich kombinace již případnou tolerabilitu příliš nezmění. Jejich lokální nález tedy musí zachování části měchýře umožňovat, musejí mít normální ledvinové funkce, aby mohli podstoupit režim chemoterapie založený nejlépe na cisplatině a z hlediska event. radioterapie mít příznivé poměry v malé pánevi (bez divertikulitidy, nakupení tenkých kliček a předchozích chirurgických výkonů v této oblasti, včetně dřívějšího ozáření z jiného důvodu). Po následné cystektomii je samozřejmě nutné pacienta trvale sledovat, aby případná recidiva onemocnění byla zachycena včas a řešitelná lokálním výkonem. Jinak by musela následovat cystektomie radikální.

Diskuze

Polize cytostatik je v léčbě uroteliálních nádorů poměrně dobře definována a v neadjuvantním podání může být přínosem pro pacienta v tom, že umožní radikální operaci. V některých studiích byl testován rovněž efekt jinak často používané léčby cílené, zatím však žádné z těchto léčiv neprokázalo jakékoliv přispění ke zlepšení výsledků. Negativně tak vyzněly např. závěry kombinace ddMVAC s antiVEGF protilátkou bevacizumabem (15).

Přestože možnost chemoterapie není u nádorů močového měchýře mnoho (např. eribulin jako modulator mikrotubulinu má zatím pouze

data z iniciálních fází klinického testování) co do počtu využitelných cytostatik, jejich kombinací a linií léčby, kdy především splnění kritérií pro podání 2. linie u pacientů v zatím dobrém celkovém stavu je poměrně vzácné, objevuje se v současnosti zcela nová metoda léčby – imunoterapie. V rámci potvrzení její účinnosti lze předpokládat, že velkou pozornost na sebe budou poutat výsledky studií v neoadjuvanci, kdy by vyšší počet dosažených léčebných odpovědí a dobrá tolerance díky zcela odlišnému profilu toxicity měly potvrdit její využitelnost. Nejvíce dat je nyní k dispozici s pembrolizumabem, nivolumabem a atezolizumabem, pozadu nebudou chtít zůstat ani avelumab či durvalumab s tremelimumabem, zatím však nemají u nás stanovenou úhradu a pokud se jim to podaří, budou využívány spíše v léčbě metastatických nádorů, než v neoadjuvanci.

Je zapotřebí vyvinout veškeré úsilí k dosažení maximálního efektu v primární léčbě, protože výsledky všech cytostatik, včetně novějších vinfluninu a imunoterapie po selhání gemcitabinu a platiny v další linii zařazení metastatického jsou velmi neuspokojivé (16).

Správný výběr pacienta je velmi důležitý, neboť při kombinaci více léčebných metod lze rovněž očekávat možnou kumulaci toxicity. Podle Modré knihy ČOS je měchýř šetřící multimodální léčba vhodná pro pacienty do stadia pT2, neschopné

podstoupit nebo odmítající radikální cystektomii, dobře informované, podstoupivší maximální TUR a bez hydronefrózy. Na možném následném zhoršení kapacity a funkce zbytku močového měchýře se podílejí operace i radioterapie (po ní vzniklá chronická cystitida, hematurie, porucha evakuace, obstrukce stenózou, navíc zhoršení cévního zásobení může ovlivnit následný chirurgický výkon a hojení), což může vést ascendentně k zhoršení funkčnosti ledvin, která je navíc zvýrazněna nefrotoxickou platiny. Zatímco urotoxicita po aktinoterapii může postupně narůstat po dobu 5–7 let, po chemoterapii se obvykle objevuje relativně časně během 2–6 měsíců. Obojí pak může komplikovat derivaci moči, kvůli které je dnes možnost předoperační (radio)chemoterapie spolu s měchýř šetřícím výkonem stále častěji zvažována.

Závěr

Řada nemocných s uroteliálním karcinomem močového měchýře je diagnostikována ve stadiu lokálně hraničně operabilního nebo primárně neoperabilního nádoru. Nadále platí, že základní léčebnou modalitou zůstává právě chirurgický výkon doplněný o lymfadenektomii. Ne každé urologické pracoviště může takovou operaci provést a i ty zkušenější by měly více využívat možnosti neadjuvantní chemoterapie či radiochemoterapie, která v těchto případech

provedení výkonu umožní buď v podobě radikální, nebo ještě lépe při dosažení dobré odpovědi na onkologickou indukční léčbu jako měchýř zachovávající. Je tedy nezbytná centralizace těchto pacientů, kterých navíc není mnoho, a dobře fungující multidisciplinární tým především za účasti urologa a onkologa. Multimodální měchýř šetřící postupy totiž mohou velmi významně přispět k zachování dobré kvality života pacientů.

Nezbytnou je tedy velmi dobrá spolupráce mezi urology a onkology s včasným odesláním pacientů vhodných ke zvažování neradikálního chirurgického výkonu, tj. především těch v dobrém celkovém stavu a bez závažnějších komorbidit nebo zhoršení základních funkcí. Přestože je tolerance chemoterapie v této indikaci poměrně slušná, jejím základem i nadále zůstává cisplatina – karboplatina je spojena s výrazně horšími výsledky a neměla by být používána – se svojí typickou toxicitou. Přitom poškození renálních funkcí vlivem pokročilosti základního onemocnění může být značným problémem. Stále více se však v neoadjuvanci prosazuje ještě více rozšířená kombinace chemo- a radioterapie s následným výkonem šetřícím močový měchýř nebo absolvování TUR s následnou radiochemoterapií.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. ÚZIS ČR, www.svod.cz. Novotvary 2015, Národní onkologický registr, ÚZIS, Praha 2017.
2. Modrá kniha ČOS, 23. aktualizace. Brno 3/2017.
3. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014; 65: 778–792.
4. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: A meta-analysis. Eur Urol 2014; 65: 350–357.
5. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol 2012; 61: 1229–1238.
6. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: A combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol 2004; 45: 297–303.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349: 859–866.

8. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. Ann Oncol 2014; 25: 1192–1198.
9. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011; 29: 2171–2177.
10. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. 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 2005; 48: 202–205.
11. Yin M, Joshi M, Meurer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systemic review and two-step meta-analysis. The Oncologist 2016; 21: 1–7.

12. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. Eur Urol 2015; 67: 241–249.
13. Plimack ER, Hoffman-Censitz JH, Viterbo R, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014; 32: 1895–1901.
14. Krause F, Ott O, Haeberle B, et al. Validation of a trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer: Influence of clinical different parameters on the 15-year long-term outcome. J Clin Oncol 2010; 28: 15s: suppl; abstr 4575.
15. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A Prognostic Gene Expression Signature in the Molecular Classification of Chemotherapy-naïve Urothelial Cancer is Predictive of Clinical Outcomes from Neoadjuvant Chemotherapy: A Phase 2 Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin with Bevacizumab in Urothelial Cancer. Eur Urol 2016; 69: 855–862.
16. Matoušková M, Svoboda T. Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Olomouc: Solen 2018: 309 s.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2018; 19(3): 126

Kombinované měchýř šetřící postupy v léčbě lokálně pokročilých uroteliálních nádorů

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Urologie – Chirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Onkologická léčba (včetně operační léčby) zhoubných nádorů v urologické oblasti dospěla prakticky u všech lokalizací do fáze, kdy lze při zachování všech pravidel radikality zachovat funkční část postiženého orgánu. Vzhledem k velmi časté multifokalitě a polychronotrofii uroteliálních karcinomů močového měchýře byla zachovná léčba dlouho vyhrazena pro klinické studie nebo jako méně účinná alternativa pro pacienty, kteří nebyli schopni absolvovat radikální léčbu se všemi jejími důsledky. Pokroky a zkušenosti se zachovnou léčbou umožnily vytvoření aspoň z části standardizovaných po-

stupů a díky prokázaným kompletním remisím těchto velmi agresivních nádorů přinesly části nemocných plnohodnotný návrat do života s plně zachovanou funkcí dolních močových cest. Komentovaný článek shrnuje současný stav i možný budoucí vývoj v této oblasti. Kromě již zavedené neoadjuvantní chemoterapie před radikální operační léčbou stále probíhá diskuze nad použitím chemoterapie, radioterapie a operační léčby s cílem zachování močového měchýře. Velkou nadějí do budoucna jsou léky používané v biologické léčbě. Zatím jsou prakticky všechny ve stadiu klinických studií a mů-

žeme jen doufat, že odborníkům (onkologům a urologům), ale hlavně nemocným, přinesou zlepšení prognózy a zvýší naději na vysokou kvalitu života s úplnou remisí karcinomu a normálně fungujícím močovým měchýřem. Opět je nutno konstatovat, že je vhodné, aby se urologové v úzké spolupráci s onkology seznámili s dostupnými možnostmi a použili je podle potřeby pro naše pacienty.

*MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA**Urologie – Chirurgické oddělení**Nemocnice Na Homolce**Roentgenova 2/37, 150 30 Praha 5*