Neoadjuvantní chemoterapie u invazivních nádorů močového měchýře

MUDr. Daniel Macík, MUDr. Michal Staník, Ph.D., doc. MUDr. Jan Doležel, PhD.

Klinika operační onkologie, oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno

Standardem léčby invazivních nádorů močového měchýře je radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií. Tato léčba bohužel nepřinesla za posledních 30 let zásadní změnu ve výsledcích léčby. Snahou o zlepšení přežívání pacientů bylo zavedení multimodální kombinované léčby. Na invazivní uroteliální karcinom se začalo pohlízet jako na systémové onemocnění, jelikož 30–50 % invazivních nádorů cT2–T4N0 má již v době radikální cystektomie okultní metastázy. Na základě zkušeností s podáváním paliativní chemoterapie u pacientů s diseminovaným onemocněním byla do léčebného algoritmu invazivního nádoru močového měchýře zařazena perioperační chemoterapie na bázi platiny. Randomizované studie s neoadjuvantní chemoterapií prokázaly 5% zlepšení celkového přežití pacientů s invazivními nádory močového měchýře.

Klíčová slova: invazivní nádor močového měchýře, radikální cystektomie, neoadjuvantní chemoterapie.

Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer

Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection is a standard of treatment for muscle-invasive bladder cancer. However, no major improvement of oncological results was seen in the last 30 years. The multimodal therapy was introduced to achieve better survival of the patients. The muscle-invasive bladder cancer started to be considered a systemic disease as 30–50% of cT2–4N0 tumors have occult metastatic disease at the time of radical cystectomy. Based on experience with palliative chemotherapy for metastatic disease, cisplatin-based perioperative chemotherapy was introduced into treatment algorithm of muscle-invasive tumors. In these patients, randomized trials with neoadjuvant chemotherapy showed a 5% benefit in overall survival.

Key words: muscle invasive bladder cancer, radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy.

Úvod

Karcinom močového měchýře je celosvětově nejčastější malignitou močového traktu. V České republice se jedná o 5. nejčastější malignitu u mužů a 14. u žen. Incidence v ČR se pohybuje souhrnně okolo 23/100 000 obyvatel (1, 2). U mužů je výskyt asi 3× častější (1). 75–85 % uroteliálních nádorů tvoří superficiální (svalovinu neinvadující) formy (Ta, T1, Tis). Zbytek připadá na invazivní, svalovinu infiltrující nádory T2–4 (3).

U pacientů s nádorem omezeným na měchýř (pT2) a bez postižení lymfatických uzlin (pN0) skýtá samotná radikální cystektomie 5leté přežití kolem 80 %. Při extravasikálním šíření se šance na 5leté přežití snižuje na 40–50 % a při pozitivním

uzlinovém pooperačním nálezu se dále snižuje na 15–35 %. V případě recidivy je nález distantních metastáz častější než lokoregionálních recidiv (20–50 % vs. 5–15 % případů) (4–8). Tyto nálezy podporují tezi, že se jedná již v době diagnózy o systémové onemocnění a podporují zavedení perioperační chemoterapie do praxe (5–8).

Současná urologická a onkologická doporučení preferují neoadjuvantní chemoterapii před adjuvantní chemoterapií na základě výsledků kvalitnějších dat z randomizovaných studií (3). Metaanalýza studií s neoadjuvantní chemoterapií prokázala 5% zlepšení celkového přežití pacientů s invazivními nádory měchýře, což odpovídá efektu perioperační chemoterapie u jiných typů solidních nádorů (9).

Indikace perioperační chemoterapie

Racionálním odůvodněním k podání perioperační chemoterapie je chemosenzitivita uroteliálních nádorů a účinnost chemoterapie založené na cisplatině, která byla ověřena u nemocných s lokálně pokročilým, neoperabilním nebo diseminovaným onemocněním. Odpověď na chemoterapii u diseminovaného onemocnění byla 40–60 % (4–9).

Podání neoadjuvantní chemoterapie je indikováno u pacientů s vysokým rizikem systémového onemocnění. Tuto skupinu tvoří pacienti s lokálně pokročilým nádorem cT3–4 N0. U nádorů cT2 se doporučuje neoadjuvantní chemoterapii zvážit ze-

jména v případě výskytu negativních prognostických faktorů (hydronefróza, lymfovaskulární invaze, variantní histologie – mikropapilární, malobuněčný) (10–13). U pacientů s N+ nálezem hovoříme o podání indukční chemoterapie s následnou konsolidační cystektomií při dobré klinické odpovědi na chemoterapii. EAU guidelines doporučují podání neoadjuvantní chemoterapie u všech pacientů s nálezem cT2–4 (3, 17). Pro riziko nadbytečné léčby může být problematická identifikace pacientů, kteří mohou mít z podání chemoterapie profit. Až u poloviny pacientů s klinickým stadiem cT2 může být staging podhodnocen, a po následné radikální cystektomii je potvrzeno onemocnění vyššího stadia (pT3–4, pozitivní uzlinový nález). Důležité je také, že až 40% pacientů se superficiálním uroteliálním karcinomem močového měchýře, kteří podstoupili primárně radikální cystektomii, může mít onemocnění stadia pT2 a vyšší. Ani snaha o vytvoření předoperačních nomogramů, které by predikovaly vysoce rizikové pacienty (pT3–4), nevedla k vyšší přesnosti stagingu onemocnění ve srovnání s rutinními klinickými vyšetřeními, která jsou standardně doporučena (6). Problematická je také identifikace non-respondérů, pro které znamená podání neúčinné chemoterapie pouze časovou prodlevu do provedení radikální cystektomie se všemi konsekvencemi.

Není přesně stanoven algoritmus počtu cyklů chemoterapie a načasování přešetření. Nejčastěji je indikováno přešetření pacientů po dvou cyklech a při dobré klinické odpovědi je na místě pokračování v CHT až do 4 cyklů (7). Prozatím nejsme schopni předpovídat vývoj onemocnění ani na základě pooperačních nomogramů, které zahrnují klinické a patologické proměnné, histologický grading, lymfovaskulární invazi a jiné (6). Důvodem může být molekulárně biologická heterogenita nádorů a tudíž rozdílný klinický vývoj onemocnění (4).

Více studií prokázalo jako příznivý prognostický faktor dosažení kompletní patologické odpovědi pT0 (14–16). V metaanalýze 13 studií a 886 pacientů byla popsána kompletní odpověď u 29% pacientů a u této skupiny bylo sníženo riziko úmrtí o 55% (15). V retrospektivní multicentrické studii 1 130 pacientů s onemocněním cT2–4N0 byla zaznamenána kompletní odpověď u 41%, resp. 23%. Riziko úmrtí bylo sníženo o 75% oproti skupině bez odpovědi (7).

Rutinní podávání neoadjuvantní chemoterapie se odráží i v dalších specifických kritériích jako je klinický stav pacienta, věk, performance

status (PS 0–1), renální funkce (eGFR 90+), neřešitelné krvácení z tumoru měchýře.

Výsledky studií s neoadjuvantní chemoterapií

Metaanalýza několika studií dokazuje, že neoadjuvantní chemoterapie před radikální cystektomií zlepšuje výsledky léčby pacientů s invazivním nádorem močového měchýře oproti pacientům, kteří podstoupili pouze radikální cystektomii. Recentní studie ukazují, že neoadjuvantní chemoterapie nezvyšuje morbiditu ani mortalitu v asociaci s radikální cystektomií. Bez ohledu na výsledky studií, neoadjuvantní chemoterapie je v uroonkologické obci zatím málo využívána (5). Některé práce uvádí ale vzestup v začlenění neoadjuvantní chemoterapie do multimodálního schématu terapie (7, 17–20).

Ve většině randomizovaných studií s neoadjuvantní chemoterapií byli zařazeni jen pacienti s klinicky negativními uzlinami cT2–4N0. Celkové pětileté přežití se pohybovalo v rozmezí 49–57% (16, 19, 20). V roce 2002 byla publikována první velká prospektivní randomizovaná studie s neoadjuvantní chemoterapií, kterou organizovala EORTC v kooperaci s Medical Research Council. Studie zahrnovala 976 pacientů stadií T2–4N0M0, kteří byli randomizováni do ramene s chemoterapií (cisplatina, methotrexát a vinblastin) a bez chemoterapie. Mortalita chemoterapie byla 1% a nebyl zaznamenán rozdíl v morbiditě mezi rameny. Jelikož cílem studie bylo zlepšení 3letého přežití o 10%, rozdíl ve výsledku nebyl pokládán za signifikantní (rozdíl v přežití byl 6%) (21, 22).

V roce 2003 byly publikovány výsledky multicentrické SWOG studie s 307 pacienty stadia T2–T4aN0, kteří byli randomizováni do dvou ramen. První skupina dostala neoadjuvantní chemoterapii M-VAC (methotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatina) ve třech cyklech s následnou radikální cystektomií a druhá skupina pouze radikální cystektomií. Signifikantně větší procento pacientů v rameni s kombinovanou léčbou nemělo reziduální onemocnění (pT0, 38% vs. 15%). Celkové pětileté přežití bylo prodlouženo u nemocných s chemoterapií. Ve srovnání s pacienty bez chemoterapie, neoadjuvantní chemoterapie prodloužila přežití ze 46 měsíců na 77 měsíců a snížila riziko úmrtí na karcinom o 25%. Největší benefit měli pacienti s lokálně pokročilým tumorem (cT3–T4a), 24 měsíců vs. 65 měsíců s chemoterapií (16).

Rozsáhlá metaanalýza 2 605 pacientů z 11 randomizovaných studií byla publikována v roce 2004. Neoadjuvantní chemoterapie obsahující platinu byla asociována se zlepšením nádorově specifického přežití, se snížením relativního rizika úmrtí o 13% a se zvýšením celkového přežití o 6,5%. Byla potvrzena souvislost mezi patologickou odpovědí a celkovým přežitím. Mortalita chemoterapie byla 1,1% (23).

Další metaanalýza z roku 2005 s 3 005 pacienty obsahovala data z 98% dostupných randomizovaných kontrolovaných studií s neoadjuvantní chemoterapií u invazivního nádoru močového měchýře. Výsledky potvrdily signifikantní prodloužení celkového přežívání o 5% a prodloužení intervalu 5letého nádorově specifického přežití o 9% (9).

M-VAC je standardní léčebnou modalitou pacientů s pokročilým a metastatickým onemocněním (20). Využití této kombinace je limitováno její toxicitou, především hematologickou. Podání kombinace gemcitabin-cisplatiny mělo stejné onkologické výsledky a účinnost u pacientů s pokročilým metastatickým onemocněním (25). Retrospektivním vyhodnocením Dash, et al. potvrdili účinnost a bezpečnost gemcitabin-cisplatiny v neoadjuvantním podání. Procento pacientů bez residuální nemoci bylo po 4 cyklech podobné jako po podání M-VAC (26).

Recentní metaanalýza publikována v roce 2015 čítala 1 543 pacientů, kteří dostali neoadjuvantní chemoterapii. Ve studii byli zařazeni i pacienti s klinicky pozitivním uzlinovým nálezem (cN+, 17,7%). Výsledky potvrdily dobrou bezpečnost a srovnatelnou účinnost M-VAC i gemcitabin-cisplatiny. Stejně tak nejlepší výsledky a odpověď u pacientů s lokálně pokročilým high risk onemocněním (7).

Závěr

Radikální cystektomie s extenzivní pánevní lymfadenektomií je standardní léčbou invazivního nádoru močového měchýře. Metaanalýzy dat z randomizovaných prospektivních studií potvrzují zlepšení výsledků (celkového přežití a nádorově specifického přežití) u nemocných s podáním neoadjuvantní chemoterapie založené na platině, bez zvýšení celkové morbidity a mortality této kombinací léčby. Multimodální přístup s chemoterapií je indikován u pacientů s vyšším rizikem systémového onemocnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006. Dostupný z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C67>.
2. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015.
3. Witjes AJ, Lebtret T, Compérat EM. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017; 71(3): 462–475.
4. Staník M, Poprach A, Macík D, Čapák I, Jarkovský J, Malúšková D, Marečková N, Lakomý R, Doležel J. Neoadjuvantní chemoterapie u invazivních uroteliálních nádorů měchýře: korelace léčebné odpovědi a přežití pacientů. *Ces Urol* 2016; 20(3): 205–212.
5. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU International consultation on bladder cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma – neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013; 63(1): 58–66.
6. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62: 523–533.
7. Zarger H, Espiritu PN, Fairey AS, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 241–249.
8. Babjuk M. Current Value of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Cystectomy. *European Urology Supplements*. 2010; 9(3): 424–427.
9. 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.
10. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol*. 2014; 191(1): 40–47.
11. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6533–6539.
12. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA, et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2010; 183(5): 1732–1737.
13. Ismaili N, Elkarak F. Small cell cancer of the bladder: The Leon-Berard cancer centre experience. *Indian J Urol*. 2008; 24(4): 494–497.
14. Lavery HJ, Stensland KD, Niegisch G, Albers P, Droller MJ. Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. *J Urol*. 2014; 191(4): 898–906.
15. 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(2): 350–357.
16. 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.
17. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59: 1009–1018.
18. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927–1934.
19. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. 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.
20. 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.
21. International collaboration of trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC Genito-Urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533–540.
22. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *International Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group. Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 710.
23. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561–569.
24. 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: 2448–2458.
25. 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.
26. Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. A retrospective experience. *Cancer* 2008; 113: 2471–2477.