

22. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOČOVÉHO MĚCHÝŘE (C67)

22.1 Stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0)

22.1.1

Základem léčby je transuretrální resekce (TUR).

Doporučována je jednorázová intravezikální aplikace chemoterapeutika po TUR v den výkonu (optimálně do 6 hodin).

Používaná cytostatika: mitomycin-C, epirubicin.

22.1.2

Další postup, případně intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů:

- Rozlišení Ta a T1.
- Stupeň buněčné diferenciaci.
- Frekvence předchozích recidiv.
- Počet tumorů, plošný rozsah, případně přítomnost doprovodného ložiska Tis.

K výpočtu konkrétního rizika recidivy, respektive progresu je možno použít elektronický kalkulátor, který lze získat na adrese <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

22.1.3

Základem dalšího postupu jsou vždy pravidelné kontroly spočívající v cystoskopii a cytologickém vyšetření moči (obvykle v tříměsíčních intervalech, event. delších dle charakteristiky primárního tumoru).

Konkrétní postup:

- U pacientů s nízkým rizikem (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně vysokým rizikem (TaG1, TaG2, T1G1-2) další intravezikální chemoterapie nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*.
- U pacientů s vysokým rizikem (mnohočetné nebo recidivující T1G2, Ta-1G3) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

Schéma: 4 instilace v týdenních intervalech, další v 4 týdenních intervalech do celkové doby 12 měsíců.

Používaná imunoterapie:

BCG vakcína*

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,

fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců
do celkové doby 3 let

22.2 Stadium 0is (TisN0M0)

Intravezikální instilace BCG vakcínou*.

Schéma: indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech

udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících,

fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy à 6 měsíců
do celkové doby 3 let

* BCG vakcína je v současné době dostupná v ČR, je však nutné žádat revizního lékaře.

22.3 Stadium II a III

A. Radikální chirurgická léčba (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie)

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení down-stagingu (úroveň důkazů 1). Dokud nebudou ukončeny prospektivní studie porovnávající účinnost a bezpečnost níže uvedených režimů, je nutné brát tyto režimy jako ekvivalentní. V současnosti je neoadjuvantní systémová chemoterapie preferována před adjuvantní. U pacientů s hraniční či mírnou renální insuficiencí je možno rozdělit dávku cisplatinu na dva dny (35 mg/m²-den 1 a 2, či den 1 a 8; úroveň důkazů 2B). Perioperativní chemoterapie s karboplatinou není v této indikaci doporučena.

Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze.

Používaná cytostatika:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin.

Použité režimy:

MVAC, event. HD MVAC, gemcitabin/DDP.

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů 3–4 cykly

DD MVAC

metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly

Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2.	à 4 týdny 3–4 cykly

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2.	à 3 týdny 3–4 cykly

B. Multimodální měchýř šetřící postupy (kombinace TUR, radioterapie, systémové chemoterapie) v rámci protokolů u vybraných a informovaných pacientů (menší nádory T2).

Záchovné režimy:

Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru.

Kontraindikace: hydronefróza.

Příklad režimu chemoradioterapie: DDP 100mg/m² à 3 týdny + konkomitantní radioterapie.

22.4 Stadium IV (lokálně pokročilý karcinom či metastatické onemocnění)

22.4.1 Lokoregionálně pokročilé nádory TxN1-3M0

A. Radikální chirurgická léčba u operabilních nádorů (radikální cystektomie a pánevní lymfadenektomie).

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie před cystektomií s cílem dosažení down-stagingu (preference – úroveň důkazů 1). Adjuvantní systémová chemoterapie je zvažovanou možností léčby, zvláště nebyla-li podána neoadjuvantní léčba. V případě reziduálního nádoru po cystektomii je zvažována radioterapie nebo paliativní chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

B. Paliativní radioterapie u inoperabilních nádorů, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta.

Prognóza je horší u nemocných ve špatném celkovém stavu (Karnofsky PS <80 %) a s viscerálními metastázami (plíce, játra, kosti).

Bylo prokázáno, že kombinovaná léčba na bázi cisplatiny (MVAC a gemcitabin/DDP) prodlužuje celkové přežití.

Používaná chemoterapie:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, karboplatina, gemcitabin, paklitaxel, vinflunin*.

Použité režimy:

MVAC a režimy založené na gemcitabinu a platině by měly být zvažovány pro první linii (úroveň důkazů 1 pro gemcitabin a cisplatinu). Schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno za obsolentní. V případě použití gemcitabinu a platiny v první linii se jejich účinnost hodnotí po 3 cyklech chemoterapie a pokračuje se s nimi, jen pokud nedošlo k PD. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 2A). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou nejsou vyloučeny (úroveň důkazů 2B).

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
M-VAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2.	à 4 týdny
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny

	dávka (mg/m²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	à 3 týdny
DDP	70	2.	
gemcitabin/karboplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu à 3 týdny
CBDCA	AUC 5–6	1.	

Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost.

Režimy 2. linie – paliativní chemoterapie dle individuálního přístupu

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin monoterapie			
gemcitabin	1000–1200	1., 8., 15.	à 4 týdny
vinflunin monoterapie			
vinflunin	280–320	20 min. infuze	à 3 týdny
paklitaxel/CBDCA			
paklitaxel	175	1. ve 3 hodinové infuzi	à 3–4 týdny
CBDCA	AUC 5–6	1.	
<i>přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
paklitaxel/DDP			
paklitaxel	135	1. ve 3 hodinové infuzi	à 3 týdny
DDP	70	1.	
CISCA			
cisplatina	60	2.	à 3 týdny
CFA	400	1.	
doxorubicin	40	1.	
MCV			
cisplatina	100	2.	à 3 týdny
vinblastin	3	1., 8.	
metotrexát	30	1., 8.	

*Indikační omezení úhrady Javloru dle SÚKL:

Vinflunin je hrazen v monoterapii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí stádia TxN1–3M0 nebo TxNxM1 po selhání předchozích režimů léčby, obsahujících platinu u pacientů, kteří současně a) mají výkonnostní stav dle ECOG menší nebo roven 1, b) neprodělali neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii, c) nebyli léčeni více než jednou linií chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu základního onemocnění.

Literatura:

1. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, von der Maase H. 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 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
2. NCCN Guidelines v.2.2014, Bladder Cancer.
3. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-686;discussion 686-687.
4. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-56.
5. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v118-122.
6. Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, et al., Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase I study. *Annals of Oncology* 2002; 13 (7): 1080-6.