

NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE - ANO NEBO NE?

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BLADDER CANCER – YES OR NO?

KATOLICKÁ J.¹, ROVNÝ A.², FILIPENSKÝ P.², SPURNÝ V.¹

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY V BRNĚ

² UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN U SVATÉ ANNY V BRNĚ

Souhrn: Radikální cystektomie je zlatým standardem v terapii infiltrujícího karcinomu močového měchýře, ale přibližně polovina pacientů má během dvou let po operaci prokázané vzdálené metastázy. Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie u svalovinu infiltrujícího karcinomu může eradikovat mikrometastázy, a tím zlepšit prognosu nemocných. Důležitým argumentem pro aplikaci neoadjuvantní chemoterapie je také možnost zachování měchýře při dobré odpovědi na chemoterapii.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie - zachování močového měchýře

Summary: Radical cystectomy is the gold standard for invasive bladder cancer, about half of patients develop distant metastases within two years after operation. Objectives of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in muscle invasive bladder cancer are eradication of micrometastasis and subsequent improvement of prognosis. However, response to the preoperative chemotherapy has been found to be an excellent prognostic factor, and preservation of the bladder (complete preservation or partial cystectomy) is possible in selected cases with complete response.

Key words: neoadjuvant therapy – preservation cystectomy

Karcinom močového měchýře je pátým nejčastějším nádorovým onemocněním v Evropě a čtvrtou nejčastější malignitou v USA. Asi 80 % pacientů je postiženo povrchovým onemocněním, postihujícím sliznici a 20 % onemocněním infiltrujícím svalovinu močového měchýře (1). U pacientů s lokalizovaným svalovinu infiltrujícím onemocněním je standardním terapeutickým postupem radikální cystektomie s pelvickou lymfadenektomií.

U pacientů léčených pouze chirurgicky dochází ve 30 % k rekurenci choroby, z toho 7 % recidív je lokálních a 22 % nemocných má vzdálené metastázy. Důvod k radikálně chirurgickému výkonu je tedy jasně daný, nutno ale snížit riziko vývoje vzdálených metastáz a prodloužit přežití nemocných s invazivním karcinomem močového měchýře.

Invazivní karcinom močového měchýře je považován za systémové onemocnění. Předoperační chemoterapii lze tedy uplatnit i v jeho terapii, a to na základě obecně známých předností:

- efektivní koncentrace cytostatika v nádorové tkáni
- vzhledem k růstové kinetice nádoru je účinek cytostatik v této fázi léčby vyšší
- je nepoškozená vaskularizace
- možný downstaging s redukcí radikality chirurgického výkonu
- kontrola mikrometastáz
- účinek chemoterapie může být hodnocen před chirurgickým výkonem, také následně po něm a má prognostický význam
- lepší tolerance nemocného

Největší nevýhoda pro neoadjuvantní chemoterapii je jistá nespolehlivost v hodnocení odpovědi primárního tumoru, protože se používají hodnocení klinická a ne patologická. Potenciální nevýhodou je odložení definitivní lokální terapie během podání chemoterapie, pokud se ukáže jako neúčinná zejména u nemocných, kteří na její podání neodpoví. V neposlední řadě je chemoterapie spojená s jistým stupněm nežádoucích účinků.

Tolerance a účinnost neoadjuvantní chemoterapie je obecně lepší než u pacientů s metastatickým onemocněním (lepší celkový stav a lokalizované onemocnění).

Výsledky randomizovaných trialů fáze III, které srovnávaly rameno s neoadjuvantní chemoterapií a následnou lokální terapií oproti ramenu pouze s lokální terapií uvádí tabulka 1. Neoadjuvance je systémové podání cytostatik před lokoregionální léčbou u nemocných s M0.

Tabulka 1. Randomizované trialů fáze III s neoadjuvantní chemoterapií.

Trial	Neoadjuvantní rameno	Standardní rameno	Počet pacientů	Doba přežití
Australia/UK (2)	DDP/RT	RT	255	bez rozdílu
Canada/NCI (3)	DDP/RT nebo perop RT+cyst	RT nebo perop RT+cyst	99	bez rozdílu
Spain(CUETO) (4)	DDP/cyst	cyst	121	bez. rozdílu
EORTC/MRC (5)	CMV/RT nebo cyst	RT nebo cyst	976	bez signifik. rozdílu
SWOG Intergr.(6)	M-VAC/cyst	cyst	298	benefit pro M-VAC
Italy(GUONE) (7)	M-VAC/cyst	cyst	206	bez rozdílu
Italy(GISTV) (8)	M-VEC/cyst	cyst	171	bez rozdílu
Nordic1 (9)	ADM/DDP/RT/cyst	RT/cyst	311	bez rozdílu, 15% benefit pro ADM/DDP u T3-T4a
Nordic 2 (10)	MTX/DDP/cyst	cyst	325	bez rozdílu
Abol-Enein (11)	carboMV/cyst	cyst	194	benefit v DSF s carboMV

ADM: doxorubicin, carbo: karboplatina, cyst: cystektomie, DDP nebo C: cisplatina, M: metotrexat, E: epirubicin, RT: radioterapie, V: vinblastin, DSF –disease-free survival

Komentář

Individuální randomizované trialů nemohly definitivně demonstrovat signifikantní zlepšení přežití pacientů léčených chemoterapií, některé z nich použily monoterapii cisplatinou jiné kombinované režimy. Ačkoliv ekvivalence radioterapie

či cystektomie nebo kombinace obou nebyla prokázána v randomizovaných trialech, všechny z uvedených studií použily jednu nebo obě metody jako definitivní lokální terapii svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře. Není zde důvod očekávat, že prospekch z chemoterapie by jednoznačně ovlivnil názor na rozdílnost v lokální terapii. Ukázalo se, že většina z těchto otištěných trialů neměla zařazen sufficientní počet pacientů k detekci realistického rozdílu v přežití.

Nejrozsáhlejším z nich je mezinárodní EORTC/MRC BA06 trial (5) publikovaný v roce 1999, ve kterém bylo randomizováno 976 nemocných s T2G3, T3, T4a, N0-Nx a M0 do dvou ramen: první s třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie cisplatina/metotrexat/vinblastin (CMV) a následnou cystektomií, druhé rameno pouze s definitivní lokální terapií. Median sledování žijících pacientů byl 4 roky, celkem zemřelo 485 nemocných, z toho 78,6 % v souvislosti s nádorovým onemocněním. Mortalita při chemoterapii byla 1 %, při chirurgickém výkonu 3,7 %. Třileté přežití bylo 55,5 % pro CMV versus 50,0 % pro rameno bez chemoterapie. Asi u jedné třetiny (32,5 %) nemocných po neoadjuvantní chemoterapii byla při definitivní cystektomii prokázána patologická kompletní remise (pT0). I když studie na jedné straně prokázala pouze 5% rozdíl v přežití mezi jednotlivými rameny, na druhé straně ale jednoznačně prokázala 8% rozdíl v přežití bez přítomnosti metastáz (53 % pro CMV versus 45 % pro kontrolní skupinu: $p = 0.0007$).

Malstrom *et al.* v norské studii (10) randomizoval 325 pacientů léčených dvěma cykly chemoterapie doxorubicin a cisplatina nebo bez její aplikace, předoperační radioterapii a následně cystektomií. Dle výsledků nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v přežití tj. 50 % pro chemoterapii a 51 % bez chemoterapie po dobu 5 let. Výsledek je limitován malým počtem pacientů. V subanalýze studie byl prokázán 15% benefit celkového přežití pro pacienty s T3a a T4 tumory. Tato výhoda není některými odpůrci plně akceptovaná, protože design studie analýzu této podskupiny nezahrnoval.

Positivní pohled na neoadjuvantní chemoterapii u infiltrujících nádorů močového měchýře přinesly výsledky studie SWOG 8710 (Intergroup 0080) (6), která byla poprvé prezentovaná na ASCO 2001 (Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology). Podle publikovaných výsledků 57 % pacientů léčených třemi cykly neoadjuvantní chemoterapie MVAC s následnou cystektomií přežilo 5 let ve srovnání s 42 % nemocných léčených pouze radikální cystektomií ($p = .04$). Během 7,1 letého sledování byl median doby přežití téměř dvojnásobný v rameni s neoadjuvantní chemoterapií (6,2 v 3,8 let). Také zde byla následně po neoadjuvantní chemoterapii prokázána patologická kompletní remise, a to u 37 % nemocných. V této skupině pacientů bylo zaznamenáno vyšší (více než 90 %) přežití bez známek nemoci. Je zajímavé, že v souvislosti s aplikací neoadjuvantní chemoterapie nebyla zaznamenána vyšší mortalita ani navýšení chirurgických komplikací.

Millikan a spol. (12) publikovali v roce 2001 trial s kombinací neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie. Studie byla zaměřena k detekci 20% prodloužení (60 % v 80 %) přežití pro dva cykly neoadjuvantní a tři cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii ve srovnání s pěti cykly adjuvantní chemoterapie M-VAC po radikální cystektomii. Tento rozdíl nebyl prokázán, v každém rameni byl stejný počet úmrtí, avšak v rameni s neoadjuvantní chemoterapií byl nižší výskyt pacientů s infiltrovanými okraji resekce (inkompletní resekce). 58 % všech nemocných během 6,8 leté doby sledování přežilo bez známek nádorového onemocnění. Při následné radikální cystektomii u 40 % pacientů léčených dvěma cykly neoadjuvantní chemoterapie M-VAC byla prokázána patologická kompletní remise (pT0).

Současný pohled na adjuvantní a zejména neoadjuvantní chemoterapii byl prezentován Moorem (13) na dvacátém International Congress on anti-cancer treatment v Paříži v roce 2002. Poukázal na obecně známý fakt, že infiltrující karcinom močového

měchýře je spojen s vysokým rizikem relapsu. Potenciální užitek adjuvantní chemoterapie je podporován známou chemosensitivitou a jen malým, ale konsistentním počtem vyléčených nemocných s metastatickým onemocněním. Přes četné studie fáze II je role adjuvantní a také neoadjuvantní chemoterapie nejistá. Selhání studií prokázalo užitek asi spočívá v jejich špatné struktuře. Šest studií v adjuvanci mělo 48-110 pacientů, tedy málo na to, aby mohly prokázat signifikantní výsledek. Dvě studie nepoužily cisplatinu a další 2 byly početně tak malé, že nebyly interpretovatelné. Jiné byly kritizovány pro defekty v analýze. Studie s neoadjuvancí jsou větší. Už výše uvedené studie jako CMV versus lokální terapie měla skoro 1000 pacientů (5) a studie SWOG (6) s neoadjuvantním použitím M-VAC 300 nemocných. Obě prokázaly trend k lepším výsledkům v ramenech s chemoterapií.

Důležitý argument pro aplikaci neoadjuvantní chemoterapie je možnost zachování měchýře u kompletních remisí. Otázka zachování močového měchýře je stále předmětem celé řady diskusí. Několik studií (14-16) prokazuje 60-70 % odpovědi s 40 % kompletních remisí. Klinická kompletní remise ale neodpovídá patologické kompletní remisí.

Kolem 30 % nemocných, kteří po neoadjuvantní chemoterapii měli klinicky hodnocen rozsah primárního tumoru jako T0, mělo následně při cystektomii prokázán svalovinu infiltrující tumor. Je zde ale otázka věrohodnosti kompletní remise. Je totiž rozdíl mezi patologickou a klinickou kompletní remisí. Určení klinického stadia bývá často podhodnoceno. O to může být pro pacienta výhodnější patologické hodnocení. Dosažení patologické kompletní remise po neoadjuvantní chemoterapii bylo také jedním z důvodů, proč se tento postup stal standardním pro terapii lokálně pokročilého karcinomu močového měchýře v M.D.Anderson Cancer Center group v Houstonu, TX, USA (17).

Několik autorů prokázalo, že odpověď na chemoterapii je důležitým prognostickým faktorem. V Sternbergově italské studii (18,19) aplikovali tři série chemoterapie M-VAC u svaloviny infiltrujícího karcinomu a na základě odpovědi na chemoterapii byli pacienti rozděleni do tří skupin - TURB, parciální cystektomie a radikální cystektomie.

5-leté přežití všech nemocných bylo 59 %, z toho v 70 % pro ty, co odpověděli na neoadjuvantní podání chemoterapie kompletní remisí primárního tumoru (T0) nebo superficiálním tumorem a pouze 22 % pro ty, kde byl nadále prokázán tumor infiltrující svalovinu. Pacienti se zachovalým močovým měchýřem musí akceptovat častější kontroly, častější invazivní procedury a možnost, že cystektomie bude nevyhnutelná v případě relapsu. Pacienti, kteří odpoví na neoadjuvantní podání chemoterapie jsou kandidáti na zachování močového měchýře a tato možnost je také dobrá alternativa pro ty, kteří z jiných důvodů (např. přidružené nemoci) nejsou kandidáti k radikální cystektomii. Zachování močového měchýře je sice proveditelná možnost, ale zatím nemá potvrzení v randomizovaných prospektivních trialech.

Dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Practice guidelines in oncology - z roku 2001 je podání chemoterapie v neoadjuvanci u infiltrativních karcinomů močového měchýře (T2-T4a) jednoznačně indikováno (20).

Také ESMO – European Society for Medical Oncology – má ve svých doporučeních zakomponovanou neoadjuvantní chemoterapii, zejména pro možnost zachování močového měchýře.

Na základě uvedených zkušeností jsme na našem pracovišti vypracovali protokol, který používáme, pro podání neoadjuvantní chemoterapie u urolitiálního karcinomu močového měchýře T2-T4a N0M0. Aplikujeme dvě série neoadjuvantní chemoterapie gemcitabin 1250 mg/m² i.v. den 1,8 a cykloplatin AUC 5 i.v. den 1 v intervalu 21 dní a následným zhodnocením efektu. Zatím jsme zařadili 20 pacientů, studie je otevřená pro vstup nemocných i z jiných pracovišť.

Dle odpovědi na chemoterapii dále pacienti podstoupí buď radikální cystektomii nebo pokračují v chemoterapii. První předběžnou zprávu bychom zde rádi prezentovali v příštím roce.

Závěr

Pacienti s operabilním tumorem T2-T4a, s histologií uroteliální karcinom (pro histologické typy adenokarcinom či spinocelulární karcinom nelze tento postup zatím doporučit) jsou kandidáti pro neoadjuvantní chemoterapii. Tento postup umož-

ňuje terapii předpokládaných mikrometastáz a následně i hodnocení odpovědi na předchozí chemoterapii. Toxicita neoadjuvantní chemoterapie je nízká, odpovídá dobrému klinickému stavu nemocných a lokalizovanému onemocnění. Její podání nezhoršuje situaci pro další lokoregionální léčbu. Otázka zachování močového měchýře je stále předmětem celé řady diskusí. Jistým přínosem jsou chemoterapeutické kombinace s novými cystostatiky - gemcitabin a taxany, které vykazují nadějně výsledky ve studiích fází II. u pokročilých forem. Je nutná řada dalších trialů s těmito cytostatiky.

Literatura

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Yong J.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997
2. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA et al.: Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder Br J Urol 1991; 67: 608 -15
3. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al.: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group J Clin. Oncol 1996; 14: 2901 - 2907
4. Martinez-Pineiro JA, Gonzales Martin M, Arocena F et al.: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder prospective randomized phase III study J Urol 1995; 153 : 964 - 73
5. International Collaboration of Trialists: Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer a randomised controlled trial Lancet 1999; 354: 533 - 40
6. RB, Grossman HB, Blumenstein B et al. SWOG 8710 (INT -0080): Randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2a, 2001 (abstr.3)
7. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G et al.: Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial Eur Urol 1998; 33(Suppl 1) 142 (Abstr)
8. GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group) : Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial J Chemother 1996; 8 (Suppl 4) 345 - 346
9. Malmstrom PU, Rintala ER, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E: Five year follow-up of prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy J Urol 1996; 155: 1903 - 6
10. Malmstrom PU, Rintala ER, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E: Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial2. Eur Urol 1999; 35 (Suppl. 2) 60 (Abstr. 238)
11. Abol-Enein H, El Makresh M, Ghoneim M: Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomized study. Br J Urol 1997; 80 (Suppl. 2): 49
12. Millikan R, Colin D, Swanson Det al.: Integrated Therapy for Locally Advanced Bladder Cancer: Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC, J of Clinical Oncology, vol 19, No 20, 2001; pp 4005 - 4013
13. Moore M: Is adjuvant/Neo-adjuvant chemotherapy useful in bladder cancer Twelfth International Congress on Anti-Cancer treatment, Paris 2002, Proceeding book, str. 25.
14. Marini L., Sternberg C.: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer Urol Oncol 1997; 3: 133 - 40
15. Herr H., Scher H.: Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer J Clin Oncol 1994; 12: 975 - 80
16. Splinter TAW et al.: A European organisation for research and treatment of cancer. Genitourinary Group Phase II study of chemotherapy in Stage T3-4 N0-XM0 transitional cell cancer of the bladder: evaluation of clinical response J Urol 1992; 148: 1793 - 6
17. De Mulder PHM: Current status of systemic treatment in locally advanced and metastatic bladder cancer Renal, bladder, prostate and testicular cancer an update, 2001; 281
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al.: Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder, Ann Oncol 1999; 10: 1301-1305
19. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F et al.: Can we select patients for bladder preservation based upon response to chemotherapy? J urol 2000; 63: 216 (Abstr)
20. NCCN- Practice Guidelines in Oncology, version 1/2001