

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.

Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případě absence svaloviny detruzoru v resekatu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS).

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 - viz follow-up.

Konkrétní postup:

- U pacientů s nízké rizikovými tumory (primární, solitární TaG1 menší než 3 cm) pouze kontroly.
- U pacientů se středně rizikovými tumory (všechny mimo nízké a vysocerizikových tumorů) další intravezikální chemoterapie** nebo intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*.
- U pacientů s vysoce rizikovými tumory (mnohočetné a zároveň recidivující a zároveň > 3cm velké TaG1-2/LG tumory, všechny T1, všechny G3/HG, CIS) intravezikální imunoterapie BCG vakcínou*. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

Používaná cytostatika:

mitomycin-C, epirubicin

**Schéma (liší se dle použitého cytostatika): např. u mitomycinu-C se jedná většinou o 4 instilace v týdenních intervalech, další á 4 týdny 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 á 6 měsíců

do celkové doby 3 let. Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

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. Po třech nebo šesti měsících léčby je možné provést vícečetnou biopsii měchýře k ověření efektu instilací. V případě selhání léčby BCG vakcínou je indikována cystektomie.

* BCG vakcína je v současné době dostupná v ČR, je však nutné žádat revizního lékaře (v případě, že není dostupný SLP).

22.3 Stadium II a III

Staging a radikální léčbu provádí urolog. Indikace k radikální léčbě by měla být na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu.

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

Možnosti neoadjuvantní a adjuvantní systémové léčby:

Neoadjuvantní systémová chemoterapie s cisplatinou v případě T2-T4a N0M0 tumorů před cystektomií s cílem eradikace potenciálních mikrometastáz, respektive dosažení downstagingu (úroveň důkazů 1). Pouze s cisplatinou kombinované neoadjuvantní režimy prokázaly prodloužení přežití. 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. MVAC v klasickém dávkování není v neoadjuvanci doporučen pro vyšší toxicitu ve srovnání s režimy ddMVAC a gemcitabin/DDP.

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

Používaná cytostatika:

metotrexát, vinblastin, doxorubicin, cisplatina, gemcitabin.

Použité režimy:

gemcitabin/DDP, ddMVAC

Režimy neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
metotrexát	30	1.	
vinblastin	3	2.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 14 dnů 3–4 cykly
<i>Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)</i>			
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8., 15.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 4 týdny 3–4 cykly

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
gemcitabin/cisplatina			
gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	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, bez CIS).

Záchovné režimy:

Vhodné jen pro pacienty neschopné cystektomie nebo cystektomii odmítající. Podmínkou je provedení maximální TUR resekce nádoru (případně ve více dobách).

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. Radioterapie u inoperabilních nádorů či u pacientů neschopných radikální operace, event. v kombinaci se systémovou chemoterapií dle celkového stavu pacienta.

22.4.2 Generalizované nádory TxNxM1

Paliativní systémová chemoterapie dle celkového stavu pacienta. Možno též zvážit imunoterapii checkpoint inhibitory (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab)**.

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

Používaná chemoterapie:

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

Použité režimy:

Preferovanými režimy jsou DDP/gemcitabin a ddMVAC (úroveň důkazů 1). Klasické schéma MVAC je pro svoji toxicitu považováno v první linii léčby za obsolentní. Po vyčerpání efektu první linie má data ze studie fáze III pouze vinflunin (úroveň důkazů 1). Z jiných studií vyplývá, že vinflunin byl efektivní i u pacientů s předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií (level 2B**). Monoterapie nebo režimy s taxány či karboplatinou jsou také možnou alternativou (úroveň důkazů 2A).

Checkpoint inhibitory ():**

Atezolizumab

V monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou.

Nivolumab

V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

Pembrolizumab

V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu a u pacientů, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny kontraindikace k podání cisplatiny (cisplatina „unfit pacienti“) – stačí splnění jednoho parametru. Kromě níže uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie (ECOG $\geq$ 3, závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, dále aktivní závažná infekce, nesouhlas a nespolupráce pacienta).

ECOG PS $\geq$ 2
Clearance kreatininu <60 ml/min
Neuropatie stupně $\geq$ 2
Srdeční selhání stupně III a více
Audiometrická ztráta sluchu stupně $\geq$ 2

Režimy 1. linie – indikovaná paliativní chemoterapie

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
ddMVAC			
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. (možno i den 1.)	à 4 týdny

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1200	1., 8., 15.	
DDP	75	1.	à 4 týdny

gemcitabin/cisplatina

gemcitabin	1000	1., 8.	
DDP	70	2. (možno i den 1.)	à 3 týdny

gemcitabin/karboplatina

gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	za 4 hod. po aplikaci gemcitabinu à 3 týdny

paklitaxel/gemcitabin

paklitaxel	180–200 mg	1.	
gemzar	1000 mg	1., 8., 15.	jednou 21–28 dnů

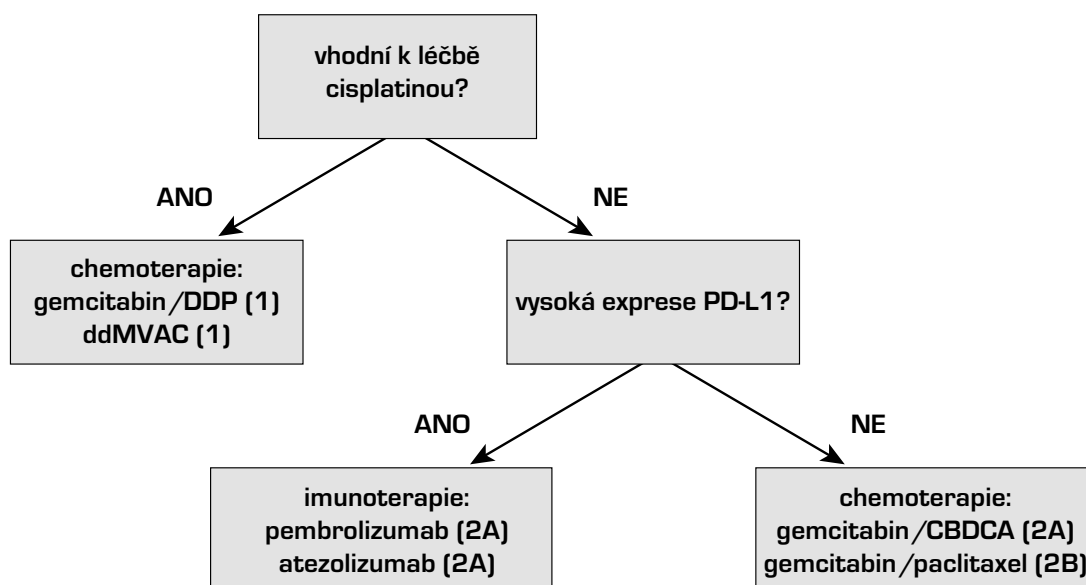
*Při kontraindikaci DDP je možno použít CBDCA. Je nutno si uvědomit, že CBDCA má nižší účinnost. Taktéž je možné zvážit u těchto pacientů podání atezolizumabu či pembrolizumabu **.*

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
Režimy 2. a vyšší 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	1. 20 min.	à 3 týdny
paklitaxel			
paklitaxel	175–200	1. ve 3 hodinové infuzi	
<i>přešetření po 3 cyklech, pokud PD, pak ukončit</i>			
MVAC			
metotrexát	30	1., 15., 22.	
vinblastin	3	1., 15., 22.	
doxorubicin	30	2.	
cisplatina	70	2.	à 4–5 týdnů
<i>MVAC - tento režim možno použít v modifikaci u silně předléčených pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu.</i>			
Atezolizumab	1200 mg	i.v.	à 3 týdny
Nivolumab	240 mg TD	i.v.	à 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	à 3 týdny

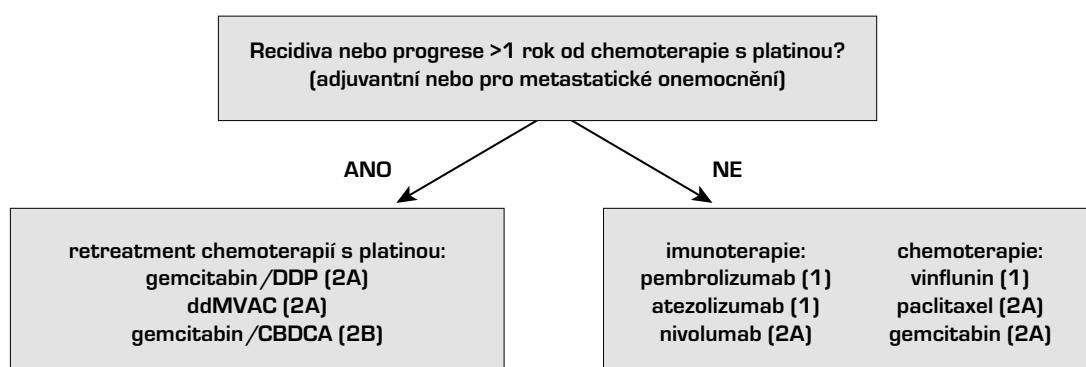
***Indikační omezení úhrady Javloru dle SÚKL:**

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.

****O úhradě přípravků ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.**

Uroteliální karcinomy: terapie 1. linie

Poznámky: Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progresse onemocnění (možnost pseudoprogrese).

Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na chemoterapii s platinovým cytostatikem (DDP, CBDCA)**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.
7. Gartrell BA, He T, Sharma J, et al. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2017 Dec;35(12):678-686.
8. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
9. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1015-1026
10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.
11. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):543-8.
12. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1880-1888.
13. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3018-24.

Follow up karcinom močového měchýře

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být zaměřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. O indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující lékař, který provádí dispenzarizaci.

A. Neinvazivní tumor močového měchýře

Základním vyšetřením je cystoskopie a cytologie moči. Četnost návštěv se liší podle rizikové skupiny (viz 22.1.3.)

V případě nízkého rizika kontroly za tři a devět měsíců po TUR a poté ročně po dobu nejméně pěti let. V případě vysokého rizika kontroly á 3 měsíce první dva roky, poté á 6 měsíců do pěti let od TUR a poté ročně dlouhodobě. Kontroly u středního rizika jsou plánovány individuálně mezi výše uvedenými rizikovými skupinami.

Zobrazovací metody: u tumorů vysokého rizika IVU nebo CT-IVU (nebo jiná zobrazovací metoda dle renálních funkcí) jednou ročně dlouhodobě

B. Invazivní tumor močového měchýře po radikální cystektomii

Dispenzarizace je prováděna ve spolupráci urologa, onkologa, event. praktického lékaře. Součástí sledování jsou laboratorní vyšetření (renální funkce, cytologie moči, močový sediment, jaterní enzymy, elektrolyty, krevní obraz, krevní plyny) prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu dvou let a poté jednou ročně dlouhodobě.

Zobrazovací metody (CT hrudníku, břicha a malé pánve s vylučovací fází, UZ břicha a pánve) by měla být indikována na základě rizika možné rekurence onemocnění v intervalu á 6 měsíců po dobu 3 let a poté á 1 rok dlouhodobě.

V případě sledování pacientů po parciální cystektomii vhodné provádět kontrolní pravidelné cystoskopie a cytologické vyšetření moči.

Další sledování se provádí dle klinického projevu možného relapsu a stupně rizika rekurence onemocnění. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.

C. Invazivní tumor močového měchýře po zachovné terapii

Dispenzarizace prováděna ve spolupráci onkologa, urologa a event. praktického lékaře. Laboratorní a zobrazovací vyšetření jsou prováděny v podobě jako u pacientů po cystektomii (nemusí být kontrolovány krevní plyny). Dalším vyšetřením v průběhu sledování je pravidelná cystoskopie, cytologie moči a ke zvážení restagingová TUR po ukončení radioterapie. Kontroly by měly být prováděny v intervalu 3–6 měsíců po dobu 2 let a následně v intervalu 6–12 měsíců dlouhodobě. Dispenzarizace po 5 letech je možná ve spolupráci s praktickými lékaři.