

Terapia svalovinu infiltrujúcich a metastázujúcich nádorov močového mechúra z pohľadu urológa

doc. MUDr. Milan Obšitník, CSc.

Urologické oddelenie Nemocnice sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava

Optimálna kombinácia liečebných modalít pri svalovinu infiltrujúcom karcinóme močového mechúra (MM) nie je dodnes presne definovaná. Radikálna cystektómia s bilaterálnou lymfadenektómiou a deriváciou moču zostáva „zlatým štandardom“ primárnej kuratívnej liečby. Akceptované sú aj modalitty umožňujúce zachovanie močového mechúra (transuretrálna resekcia karcinómu – TUR, rádioterapia, chemoterapia). Napriek prísnej selekcii pacientov nemožno týmito liečebnými modalitami dosiahnuť liečebné výsledky zrovnateľné s výsledkami radikálnej cystektómie, v zmysle dlhodobého prežívania a lokálnej kontroly ochorenia. Dôkazy o benefite neoadjuvantnej a adjuvantnej rádioterapie a chemoterapie sú zatiaľ kontroverzné a vyžadujú ďalšie štúdium.

Kľúčové slová: svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra, radikálna cystektómia, lymfadenektómia, derivácie moču, chemoterapia, rádioterapia, dispenzarizácia.

Therapy of muscle-invasive and metastatic bladder cancer from the point of view of the urologist

Optimal combination of treatment modalities for muscle-invasive bladder cancer (MM) is not precisely defined till now. Radical cystectomy with bilateral lymphadenectomy and urinary diversion remains the "gold standard" of primary curative treatment. Bladder-sparing treatment modalities (transurethral resection of cancer - TUR, radiotherapy, chemotherapy) are also accepted. Despite the rigorous selection of patients, it is not possible to achieve therapeutic results comparable with the results of radical cystectomy in terms of long-term survival and local disease control using these treatment modalities. Evidence of benefit of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy is still controversial and requires further study.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, lymphadenectomy, urinary diversion, chemotherapy, radiotherapy, follow up.

Úvod

Karcinóm močového mechúra (MM) je u mužov v súčasnosti vo svete druhou najčastejšou urologickou malignitou (po karcinóme prostaty). Jeho incidencia s vekom výrazne stúpa, pričom medián veku v čase stanovenia diagnózy je okolo 65 rokov. Keďže významná časť pacientov je vo vyššom veku, prídružená klinicky významná komorbidity ovplyvňuje často zásadným spôsobom liečebnú stratégiu. Najdôležitejším faktorom určujúcim priebeh ochorenia a následne stratégiu liečby je stupeň infiltrácie svaloviny MM a prítomnosť či absencia metastáz.

Podľa výsledkov diagnostických postupov (cystoskopia, transuretrálna resekcia, bimanuálna palpácia, zobrazovacie vyšetrenia, histopatologický nálež) možno nádory MM v zásade rozdeliť na dve základné skupiny:

- **svalovinu neinfiltrujúce** (povrchové – T_aT₁, T₁S) a
- **svalovinu infiltrujúce** (invazívne – T₂, T₃, T₄) bez metastáz (N₀, M₀) alebo s metastázami (N₁ – N₃, M₁).

Udáva sa, že v celosvetovom meradle má až 1/3 pacientov v čase stanovovania diagnózy infiltrujúci až metastázujúci karcinóm (1). Nepriaznivou skutočnosťou je tiež, že u tretiny pacientov s primárne diagnostikovaným svalovinu

neinfiltrujúcim karcinómom MM, dochádza v ďalšom priebehu k progresii ochorenia (v stagingu a gradingu) a k vzniku svalovinu infiltrujúceho karcinómu MM (2).

Epidemiológia

V roku 2006 sa na Slovensku zaregistroval karcinóm MM u 585 mužov a u 178 žien (pomer muži : ženy bol 3,3 : 1). Štandardizovaná incidencia (prepočítané na svetový štandard) bola v roku 2006 16,8 u mužov a 3,7 u žien. Na všetkých zhubných nádoroch sa karcinóm MM u mužov podieľal 4,3 % (šieste miesto) a u žien 1,4 % (šestnaste miesto). Najviac novozistených karcinómov bolo u mužov vo vekovej kategórii 70 – 79 rokov, u žien vo vekovej kategórii 65 – 74 rokov. **Zaznamenal sa dlhodobý stúpajúci trend incidence** (od r. 2000 do r. 2006 vzostup o 28,2 % u mužov, o 32,1 % u žien; za obdobie r. 1980 – 2006 bol vzostup o 55,6 % u mužov a 68,2 % u žien) (3). Hodnoty incidence v SR sú u oboch pohlaví pod priemerom EU.

V tom istom roku zomrelo v SR na karcinóm MM 186 mužov a 70 žien (2,7 % mužov a 1,2 % žien zo všetkých úmrtí na zhubné nádory), čo predstavuje mortalitu 5,1 u mužov a 1,2 u žien (prepočet na svetový štandard) (3; zdroj primár. dát ŠÚSR).

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (6): 353–357

V Európe bolo v tom istom roku zaregistrovaných 104 400 novozistených prípadov karcinómov MM, z toho u mužov 82 800, u žien 21 600 (pomer muži : ženy bol 3,8 : 1), čo predstavovalo 6,6 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov (4. najčastejší zhubný nádor) a 2,1 % u žien (1).

V roku 2006 bolo v SR v čase diagnózy svalovinu infiltrujúcich nádorov MM (T₂, T₃, T₄) u mužov 33,6 %, u žien 33,5 %. Priaznivým faktorom je, že od roku 2000 do r. 2006 zastúpenie infiltrujúcich nádorov pokleslo u mužov o 8,3 %, u žien o 6,8 % (NOR SR). V Európe bol pomer svalovinu infiltrujúcich a neinfiltrujúcich karcinómov približne 30 : 70; tieto hodnoty sa však v posledných 5 rokoch nezmenili (4).

Radikálna cystektómia

Radikálna cystektómia spolu s bilaterálnou panvou lymfadenektómiou predstavuje štandardnú liečbu svalovinu infiltrujúcich nádorov MM („zlatý štandard“) vo väčšine krajín sveta. Pokladá sa zároveň za najefektívnejšiu metódu lokálnej kontroly tohto ochorenia (5). Zástancami včasnej radikálnej cystektómie sú predovšetkým urológovia z USA a Nemecka, ktorí argumentujú dobrými klinickými výsledkami (5-ročné prežívanie niekedy až vo viac ako 80 %). Obnovený záujem o kvalitu života

zvýšil záujem aj o liečebné postupy zachovávané močový mechúr (je síce dôležité, ako dlho pacient žije, ale nezanedbateľné je aj ako žije). Radikálna transuretrálna resekcia nádoru MM („kontrolovaná perforácia“) alebo parciálna cystektómia spolu s neoadjuvantnou alebo adjuvantnou rádioterapiou a/alebo chemoterapiou sú v niektorých krajinách sveta (V. Británia, Škandinávia) jednou z možností (metóda prvej voľby). Radikálnu cystektómiu ponechávajú ako druhú metódu – „salvage“ terapia – po zlyhaní rádioterapie a/alebo chemoterapie.

Radikálna cystektómia patrí medzi tzv. veľké chirurgické výkony s možným rozvojom vážnych peri- a pooperačných komplikácií. Rozsah ochorenia, vyšší vek a pridružené ochorenia majú za následok, že až 2/3 pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom MM nie sú vhodnými kandidátmi na radikálnu cystektómiu.

Indikáciou na radikálnu cystektómiu sú nádory MM v štádiu T2 – T4a, N0 – NX, M0. Je indikovaná aj u nádorov MM neinfiltrovaných svalovinu, ale s vysokým rizikom T1 – G3, CIS, u nádorov rezistentných na BCG-liečbu, multiplicitných a rozsiahlych (aj keď papilárnych) nádorov, ale neriešiteľných transuretrálnou resekciou a nakoniec aj u neurotelialných nádorov MM (odpovedajú na chemoterapiu a rádioterapiu podstatne horšie ako nádory z urotelu) (6).

Radikálna cystektómia spočíva v odstránení nádoru postihnutého močového mechúra, prostaty a semenných vačkov u mužov a močového mechúra, adnex a prednej pošvovej steny u žien. Súčasťou operácie je aj resekcia distálnych častí močovodov a lymfadenektómia, ktorej kuratívny význam je však sporný. Niet konsenzu ohľadom resekcie uretry; robí sa stále menej často a pri negatívnych okrajoch nie je indikovaná vôbec (7).

5-ročné prežívanie po radikálnej cystektómii sa udáva v rozmedzí 40 – 50 % (v poslednej dobe nebolo zaznamenané významné zlepšenie liečebných výsledkov). **Štádium nádoru (pT) a postihnutie lymfatických uzlín** predstavujú jedinú nezávislú **prediktory doby prežívania** (5-ročné prežívanie pri pT1 – 75 %, pri pT2 60 %, pri pT3 30 %, pri pT4 20 %) (8).

Radikálna cystektómia a lymfadenektómia

Niet pochýb o tom, že radikálna cystektómia je štandardný spôsob liečby svalovinu infiltrujúceho karcinómu MM s dobrým klinickým výsledkom a lokálnou kontrolou ochorenia. U karcinómov s extravezikálnym šírením a postihnutím lymfatických uzlín klinické výsledky nie sú ani zďaleka tak uspokojivé a 5-ročné prežívanie je u menej ako

1/3 pacientov. Je teda oprávnená otázka týkajúca sa významu lymfadenektómie a jej optimálneho rozsahu. Predpokladá sa, že až 1/2 pacientov so svalovinu infiltrujúcim karcinómom močového mechúra má metastázy v lymfatických uzlinách. Riziko postihnutia lymfatických uzlín stúpa s hĺbkou infiltrácie svaloviny (od 10 % u pT1 až po 60 % u pT4). Prognóza pacientov s postihnutím lymfatických uzlín nie je dobrá, aj keď značne varíruje v závislosti od rozsahu postihnutia lymfatických uzlín. Presnejším prognostickým faktorom je tzv. uzlinová denzita (*lymph node density* – LND) (8), čo je pomer počtu pozitívnych lymfatických uzlín k počtu odstránených uzlín. **Nie je konsenzus v anatomických hraniciach lymfadenektómie.** Väčšina urológov považuje odstránenie lymfatických uzlín vo fossa obturatoria za nedostatočné a kontroverzné ostáva aj pokračovanie lymfadenektómie nad skríženie iliackých ciev s močovodom. Odporúča sa odstránenie všetkých makroskopicky zmenených lymfatických uzlín aj presakrálnu. Pri radikálnej cystektómii s kuratívnym zámerom musí byť lymfadenektómia bilaterálna (9, 10, 11).

Radikálna cystektómia a sexuálne funkcie

V posledných rokoch dochádza k rozvoju takých operačných techník, že **aj po radikálnej prostatektómii a radikálnej cystektómii môžu byť zachované sexuálne funkcie**, a to až v 80 – 100 %. Z rozvoja operačných techník šetriacich nervové a cievne zväzky, semenné vačky, semenovody, puzdro prostaty, môže v sexuálnom živote profitovať relatívne malá skupina mladších mužov (8, 12, 13).

Alternatívny radikálnej cystektómie

Transuretrálna resekcia svalovinu infiltrujúceho karcinómu MM (aj keď na hranicu kontrolovanej perforácie) nie je plne dostačujúcim spôsobom liečby. Avšak aj toto konštatovanie má výnimky, ktoré sa týkajú karcinómov bez extravezikálneho šírenia (5-ročné prežívanie pri pT2N0M0 aj po transuretrálnej resekcii je až 60 %) (8).

Parciálna cystektómia (resekcia močového mechúra) má tiež svoje prísne indikácie; je vhodná pre pacientov s karcinómom lokalizovaným na vertexe MM, s maximálnym štádiom pT2b v prípade neprítomnosti karcinoma in situ (8).

Derivácia moču po cystektómii

Močový mechúr má dve základné funkcie, a to: skladovacia (zber moču) a vyprázdňovacia (kontrolovaná evakuácia moču). Náhradné systémy rôznych foriem derivácie moču po

cystektómii by mali obe tieto funkcie MM napodobniť alebo celkom nahradiť. V súčasnej dobe má urológ po cystektómii k dispozícii päť liečebných modalít na deriváciu moču:

- rekonštrukciu močového mechúra (ortotopická neovezika),
- inkontinentnú ureteroileostómiu (ileálny konduit – Bricker),
- kontinentný rezervoár (heterotopický rezervoár s kutánnou stómou),
- ureterosigmoideostómiu (kontinentná derivácia moču kontrolovaná análnym zvieračom),
- paliatívne derivácie moču (punkčná nefrostómia a kutánnu ureterostómiu).

Asi u polovice pacientov po cystektómii je dnes indikovaná ortotopická neovezika (47 %), asi u 1/3 ureteroileostómia (33 %), v 10% kontinentná ureterosigmoideostómia, v 8 % kontinentná heterotopická neovezika, v 2 % paliatívna derivácia moču (8, 14).

Ortotopická neovezika

Ortotopická neovezika je uložená na mieste MM a na kontinenciu moču využíva pôvodný (originálny) zvierač močovej rúry.

Vytvorenú neoveziku pacient vyprázdňuje pomocou brušného lisu (ev. za pomoci manuálnej expresie) alebo v kombinácii s čistou intermitentnou katetrizáciou. Umožňuje pacientovi priblížiť sa k takmer normálnemu spôsobu močenia (spontánne močenie per vias naturales, kontinencia a často aj zachovaná erektilná funkcia). Má niekoľko charakteristík spoločných s pôvodným močovým mechúrom – ide hlavne o nízkotlaký kontinentný rezervoár adekvátneho objemu (8, 14). Práve preto ortotopická neovezika sa používa roky a v súčasnej dobe je najobľúbenejšou (najakceptovanejšou) metódou močovej derivácie.

Myšlienka ortotopickej náhrady MM po cystektómii vytvorením neoveziky z čreva nie je nová (Lemoine, 1913; Couvelaire, 1950; Tizzoni a Foggi, 1988), ale až Goodwin (1959) objavil výhody detubulizácie čreva technikou „cup-path“. O neutíchajúcom záujme o ortotopickú náhradu močového mechúra svedčí mnoho prác ako z exkludovaného črevného segmentu možno vytvoriť nízkotlaký rezervoár veľkého objemu (8, 14).

Ortotopická neovezika je vhodná pre pacientov s minimálnym rizikom lokálnej recidívy a progresie bez potreby adjuvantnej rádioterapie. Kontraindikáciou sú: stresová inkontinencia už pred operáciou, nádor v prostatickej časti uretry u mužov, na trigone a hrdle močového mechúra u žien, *carcinoma in situ*, závažné ochorenia čreva (Crohnova choroba), ťažké poruchy funkcie

pečene a redukovaná funkcia obličiek (kreatinín v krvi > 200 mmol/l). Kontraindikáciou môže byť aj vysoká dávka predoperačného žiarenia, striktúra močovej rúry, absolútna netolerancia prípadnej pooperačnej inkontinencie a nakoniec aj krátka očakávaná doba prežitia (15).

Kontinencia moču je závislá len od zachovania mechanizmu uretrálneho zvierača (funkčnej dĺžky a inervácie). Pacienti s ortotopickou náhradou dosiahnu optimálnu „úroveň“ kontinencie moču po 6 – 12 mesiacoch od operácie, pričom miera dennej kontinencie sa dosiahne skôr a je v rozmedzí 87 – 98 %, miera nočnej kontinencie je 72 – 95 %. Na riziko hyperkontinencie (retencia moču) je potrebné myslieť predovšetkým u žien (53 %) (8, 14, 15).

V súčasnej dobe vo väčšine urologických centier vo svete je za metódu prvej voľby po cystektómii (bez ohľadu na pohlavie) považovaná rekonštrukcia močového mechúra (ortotopická nevezika) (8). Operácie by sa však mali robiť v centrách, ktoré majú dostatočné skúsenosti s týmto typom derivácie moču a kde cystektómie sa robia bežne (skúsenosti a tímová práca).

Ileálny kondukt (inkontinentná ureteroileostómia – Bricker)

Ide o spoľahlivú metódu derivácie moču vhodnú hlavne u polymorbídnych pacientov pre svoju technickú nenáročnosť a hlavne v prípadoch, keď je vyššie riziko lokoregionálnej progresie ochorenia a už primárne sa plánuje adjuvantná rádioterapia. Indikáciou pre tento typ derivácie moču sú aj všetky stavy po rádioterapii na malú panvu z urologickej, gynekologickej či chirurgickej indikácie. Počas dlhodobého sledovania dochádza u asi 20 % pacientov ku komplikáciám (parastomiálna hernia, stenóza stómie, zápaly kože v okolí stómie, poruchy v oblasti horných močových ciest – ureterohydronefróza, redukcia funkcie). Veľkým prínosom pre tento typ močovej derivácie bolo hlavne zdokonalenie stomických pomôcok (urinálov) (8, 15).

Ureterosigmoideostómia

Ide o kontinentnú deriváciu moču kontrolovanú análnym sfinkterom. Počiatočné nadšenie z tejto formy močovej derivácie bolo rýchle vystriedané sklamaním zo značného počtu závažných komplikácií (poruchy elektrolytovej a acidobázickej rovnováhy, recidivujúce akútne pyelonefritídy s poškodením renálnych funkcií, vznik malígneho ochorenia čreva v mieste anastomózy) a nakoniec až upustením od tejto formy derivácie. V poslednej dobe vďaka novým

antibiotikám, moderným šijacím materiálom, zdokonalením ureteroenterálnej anastomózy a hlavne **zmenou klasickej metódy ureterosigmoideostómie na sigma-rektum pouch** (Hohenfellner Mainz pouch II a Motol pouch) došlo k obnoveniu záujmu o tento typ močovej derivácie. Vo vybraných centrách ureterosigmoideostómia sa znova dostala medzi štandardné metódy derivácie moču. **Pevnou súčasťou derivácie, ale musí byť antirefluxová plastika podľa Goodwina** (8, 16, 17).

Kontinentný rezervoár (heterotopická nevezika)

Tento typ derivácie moču je vhodný pre pacientov, ktorí striktné vyžadujú kontrolu nad močením (kontinenciu moču), ale k zabezpečeniu tejto požiadavky nemožno u nich využiť ani uretrálny ani análny sfinkter. Je vhodný aj pre pacientov, u ktorých hrozí lokoregionálna progresia ochorenia a kde je plánovaná adjuvantná rádioterapia. **Kontinenciu heterotopickej neveziky** (Indiana pouch, Mainz pouch I) **zaisťuje arteficiálne vytvorená chlopňa.** Je to komplikovaný mechanizmus, ktorý môže byť zaťažený vysokým počtom komplikácií (insuficiencia kontinencie, hyperkontinencia, problémy s autokatetrizáciou, urolitiáza, metabolické poruchy, ureterohydronefróza). Miera dennej a nočnej kontinencie je vysoká – pohybuje sa v rozmedzí 95 – 98 % – čo umožňuje predísť noseniu urostomických pomôcok (18).

Paliatívna derivácia moču

Je indikovaná vždy u pacientov v urémii, s masívnou hematuriou, príznakmi akútnej pyelonefritídy a s bolesťami z obštrukcie obličiek alebo distenzie mechúra pri tamponáde, u ktorých nemožno pre rozsah nádoru, zlý celkový stav a zlú prognózu urobiť rozsiahly radikálny chirurgický výkon (cystektómia s deriváciou moču).

Najjednoduchšou metódou paliatívnej derivácie moču je **perkutánnu punkčnú nefrostómia** pod USG alebo CT kontrolou, alebo **jednoduchú kožnú ureterostómia.** Tá je indikovaná aj v prípadoch, keď črevo nemožno použiť na deriváciu moču pre jeho ochorenie alebo pre rozsiahle zrasty.

Interakcia čreva s uropoetickým systémom

Aj po exklúzii časti čreva z gastrointestinálneho traktu zachováva si exkludované črevo svoju funkciu (peristaltika, rezorpcia, sekrécia). Dlhodobý prívod moču do exkludovanej časti čreva môže mať za následok **zmenu elektrolytového hospodárstva, acidobázy a metabolizmu pe-**

čene. Miera negatívnych vplyvov na vnútorné prostredie organizmu je úmerná hlavne veľkosti (dĺžke) exkludovaného čreva, dĺžke pôsobenia moču v exkludovanom čreve (mesiace až roky) a stavu renálnych funkcií. K častým a závažným komplikáciám patria: hyperchloremická acidóza, nedostatok vitamínu B12 (ireverzibilné neurologické a hematologické komplikácie), nedostatok vitamínu D (poruchy kostného metabolizmu) atď. Problémy môže robiť aj sekrécia hlienu črevom. Dlhodobá expozícia črevnej sliznice moču môže viesť k vzniku adenokarcinómu v mieste ureteroenterálnej anastomózy (17).

Rádioterapia

Na začiatku treba zdôrazniť, že rozhodovanie o aplikácii rádioterapie (pre alebo proti) nie je jednoduché a malo by sa odvíjať od znalosti prognostických faktorov v konkrétnom prípade a malo by sa brať do úvahy aj pranie dobre informovaného pacienta lekárom nezataženým jednostranným preferovaním niektorej z liečebných modalít. Samotná rádioterapia je však menej efektívna ako chirurgická liečba alebo multimodalitná liečba svalovinu-infiltrujúceho močového mechúra.

Primárna kuratívna rádioterapia so zámerom zachovať močový mechúr je indikovaná u pacientov síce vhodných na radikálnu cystektómiu (v štádiu T1 – T4, N0, M0), ale u ktorých sa s radikálnym výkonom počíta až po zlyhaní primárnej rádioterapeutickej liečby ako so záchranným (salvage) výkonom. **Pacienti indikovaní na primárnu kuratívnu rádioterapiu by mali mať dostatočnú kapacitu MM, bez subvezikálnej obštrukcie a bez zápalu.** Ďalšie podmienky sú: dostatočná funkcia obličiek (pre cisplatinu), neprítomnosť dilatácie dutého systému (bez ureterohydronefrózy) a unifokálny nádor (T2, T3) vhodný na transuretrálnu resekciu. Väčšina pacientov má po rádioterapii príznaky postiradiáčnej enteritídy, proktitídy, cystitídy, ktoré sú prechodného charakteru a väčšinou sa dajú terapeuticky dobre zvládnuť. Erektílnu dysfunkciu má asi 2/3 mužov; pohlavná aktivita žien je len zriedka zmenená (19, 20, 21).

Pre primárnu rádioterapiu sú indikovaní aj pacienti, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi pre radikálnu cystektómiu, a to z dôvodu lokálne pokročilého ochorenia (T3b – T4) alebo pre vysoký vek s pridruženou komorbiditou.

Externá rádioterapia zahŕňa MM a tzv. bezpečnostné okraje (2 cm). **Denná dávka rádioterapie je obvykle 1,8 – 2 Gy a celková kuratívna dávka je 60-70 Gy (t. j. v 30 – 35 dávkach po dobu 6 – 7 týždňov),** kvôli zabráneniu repopu-

lácie nádorových buniek. 5-ročné prežívanie po rádioterapii sa pohybuje v rozpätí 40 – 60 % s približne 30 % mierou lokálnej recidívy a progresie. Oneskorená morbidita súvisiaca s rádioterapiou je asi 5 % (oneskorená hematuria, postradiačná cystitída, postradiačná fibróza s redukciiou kapacity MM). Kombinácia transuretrálnej resekcii karcinómu MM s rádioterapiou i prípadnou konkomitantnou chemoterapiou je dnes akceptovanou stratégiou močový mechúr zachovávaajúcej liečby avšak v prísne individuálnych prípadoch (u pacientov plne spolupracujúcich akceptujúcich nutnosť opakovaných invazívnych diagnostických postupov s cieľom včasného odhalenia intravezikálnej rekurencie). Je však potrebné zdôrazniť, že klinické výsledky radikálnej cystektómie sú lepšie (19, 20, 21).

Rádioterapia pred radikálnou cystektómiou

V súčasnosti neexistuje žiadny optimálny režim rádioterapie odporúčaný pred cystektómiou. **Efekt** je totiž **neistý** (benefit nebol dokázaný); považuje sa za stratu času a robí následný radikálny chirurgický výkon technicky značne obtiažnejším.

Kombinácia rádioterapie a chemoterapie

Kombináciu rádioterapie s chemoterapiou na báze cisplatinu možno u cca 50 % pacientov zachovať MM s 50 – 60 % mierou prežívania.

Paliatívna rádioterapia

Tento postup sa obmedzuje na akútne symptómy inkurabilných karcinómov neriešiteľných definitívne transuretrálnou resekciiou ani radikálnou operáciou (masívna hematuria, bolesti, tenezmy, urgencie). Obvyklá radiačná dávka je 3 x 7 Gy alebo 10 x 3,5 Gy (8).

Intersticiálna brachyterapia (implantácia rádioaktívneho materiálu – cézium, irídium – je alternatívnou metódou pre malé nádory (< 5cm; T1, T2) v kombinácii s transuretrálnou resekciiou. Doba 5-ročného prežívania je 60 – 80 %.

Nevyhnutným predpokladom pre úspech rádioterapie je interdisciplinárny prístup (spolupráca urológa, rádiológa, onkológa) a prísny onkologický dohľad (pravidelné kontroly), ktorý umožňuje včasnú diagnózu recidívy ochorenia a včasnú záchrannú salvage cystektómiu.

Systémová chemoterapia

Klinická prax potvrdila, že ani radikálna cystektómia nie je dostatočnou zárukou pre kompletnú remisiu ochorenia. U viac ako 50 % pacientov po výkone dochádza k vzniku metastáz, asi v 1/3 lo-

kálne v malej panve; u väčšiny však k vzdialeným metastázam (pečeň – 38 %, pľúca – 36 %, kosti – 28 %). Pozitívna odpoveď metastáz na chemoterapiu (preparáty s cisplatinou) viedla k tomu, že chemoterapia sa stala súčasťou liečby svalovinu infiltrujúcich a metastazujúcich karcinómov MM, a to buď ako neoadjuvantná alebo adjuvantná terapia.

Neoadjuvantná chemoterapia

Od uvedenia kombinovaných schém chemoterapie obsahujúcich cisplatinu (M-VAC, M-CV, cisplatinu s gemcitabínom) do klinickej praxe sa karcinóm močového mechúra považuje za nádor relatívne citlivý na chemoterapiu. Po ich aplikácii pri paliatívnej liečbe pokročilého alebo metastatického karcinómu MM možno očakávať priaznivú klinickú odpoveď až v 72 %, kompletnú remisiu v 36 %.

Teoretický predpoklad, že aplikácia chemoterapie pred radikálnou cystektómiou na ovplyvnenie prípadných mikrometastáz priniesie výraznejší progres v celkovej dobe prežívania, sa ale celkom nepotvrdil. Metaanalýzy štúdií preukázali, že neoadjuvantná kombinovaná chemoterapia na báze cisplatinu zlepšila 5-ročné prežívanie o 5 – 7 % bez závislosti od typu definitívnej terapie. Závěry metaanalýz teda podporujú aplikáciu tohto postupu v klinickej praxi. Výraznejší benefit neoadjuvantnej chemoterapie bol väčší u pokročilejších nádorov MM pT3, pT4 ako pri nádoroch pT2. Neoadjuvantná chemoterapia má však obmedzenia a je potrebný multidisciplinárny prístup pri výbere vhodných pacientov. Neodporúča sa u pacientov vo vyššom veku, u pacientov s poruchou renálnych funkcií a so zlým celkovým výkonnostným stavom. Nevýhodou je tiež obava zo straty času (odloženie primárnej liečby) a z lokálnej progresie chemorezistentných nádorov (21, 22, 23).

Adjuvantná chemoterapia

Výsledky klinických štúdií s podávaním chemoterapie po radikálnej cystektómii sú rozporuplné a neumožňujú odporúčať jej rutinné používanie. Je však jednou z možností v prípade štádia T3/4 a/alebo pozitivity lymfatických uzlín. Ideálne je zaradenie pacienta do klinickej štúdie, ak taká možnosť existuje. Optimalizácii s lepším ovplyvnením prežívania ako u doteraz používaných kombinovaných režimov s preparátmi na báze cisplatinu, gemcitabínu a taxánov snáď v budúcnosti pomôže rozšírenie palety molekulárnych markerov (21, 24).

Metastazujúci karcinóm močového mechúra

Chemoterapia jedným preparátom (cisplatinu) sa dnes používa veľmi zriedka (remisie do

10 %). Benefit kombinovanej chemoterapie je klinicky preukázaný, ale 5-ročné prežívanie je len 5 – 20 %. Radikálny zvrät liečebných výsledkov neprinesli ani novšie preparáty (gemcitabín, taxány), ale keďže majú menej nežiaducich účinkov, kombinácia gemcitabínu s cisplatinou sa dostala do štandardných režimov liečby.

Súčasťou komplexnej starostlivosti o pacientov s generalizovaným ochorením je aj zaistenie derivácie moču pri obštrukcii horných močových ciest, liečba bolesti a riešenie makroskopickej hematurie (paliatívna TUR a koagulácia, embolizácia arteria iliaca interna a paliatívna cystektómia).

Dispenzarizácia

Pacient s už raz diagnostikovaným karcinómom močového mechúra akéhokoľvek rozsahu vyžaduje celoživotné sledovanie (onkologický dohľad odborníka). Hlavným dôvodom dispenzarizácie je čo najvčasnejšie odhalenie recidívy a progresie ochorenia umožňujúce ďalšiu terapiu, ako aj včasné odhalenie komplikácií derivácie moču a ich bezodkladnú korekciu (25).

Záver

Radikálna cystektómia s bilaterálnou regionálnou lymfadenektómiou a ortotopickou náhradou močového mechúra sa dnes považuje za „zlatý štandard“ primárnej liečby svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra; poskytuje najlepšiu kontrolu ochorenia (najdlhšie prežívanie a najnižší výskyt lokálnej progresie).

U obmedzeného počtu prísne selektovaných prípadov (kontraindikácie radikálnej operácie, odmietnutie derivácie) možno uvažovať aj o postupe zachovávaajúcom močový mechúr. Treba však mať na pamäti, že kombináciou transuretrálnej resekcii s rádioterapiou a prípadne s chemoterapiou nemožno dosiahnuť liečebné výsledky porovnateľné s radikálnou cystektómiou.

Napriek tomu, že podanie adjuvantnej chemoterapie a rádioterapie by sa zdalo byť logické, dôkazy o ich efektívnosti sú doposiaľ nepresvedčivé a ich rutinné používanie pri liečbe karcinómu MM sa zatiaľ neodporúča.

Podanie neoadjuvantnej chemoterapie je terapeutickou intervenciou s preukázaným zlepšením 5-ročného prežívania (úroveň dôkazu I). Indikácia tejto liečby však nie je zatiaľ všeobecne akceptovaná (príčinou môže byť obava urológov z následkov odloženia efektívnej primárnej liečby).

Literatúra

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.

2. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10(6): 311-322.
3. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2006 (Diba ChS, Pleško I, Hlava P - ed.). NOR SR. Bratislava: Vydavateľstvo NCZI 2010: 1-177.
4. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, Tiguert R, Civantos F. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001; 165(1): 47-50.
5. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG. Urinary diversion. *Urology* 2007; 69(Suppl 1): 17-49.
6. Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, Sievert K, Anastasiadis A, Seibold J, Corvin S. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series* 2005; 3: 138-146.
7. Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term follow-up results. *J Urol* 2004; 172(1): 76-80.
8. Stenzl A, Cowen NC, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle-invasive and metastatic. *European Association of Urology* 2010 [online]. Link: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Muscle%20Inv%20&%20Metastatic%20BC%202010.pdf>
9. Babjuk M. Miesto a rozsah lymfadenektomie u pacientů s nádory močového měchýře. *Urol List* 2008; 6(2): 32-35.
10. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of prospective multicenter study. *J Urol* 2004; 171(1): 139-144.
11. Babjuk M, Hanuš T, Šafařík L et al. Radikální cystektomie u pacientů s nádory močového měchýře. Výsledky u 125 opeřovaných pacientů. *Čas Lék Čes* 2007; 146: 746-760.
12. Walsh PC, Schlegel PN. Radical pelvic surgery with preservation of sexual function. *Ann Surg* 1988; 208(4): 391-400.
13. Zachoval R, Záleský M, Vik V, Jarabák J. Sexuální funkce šetřící radikální cystektomie. *Urol List* 2008; 6(2): 36-47.
14. Jarolím L. Derivace moči po cystektomii. *Urol List* 2008; 6(2): 53-59.
15. Gerharz EW, Månsson A, Hunt S, Skinner EC, Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol* 2005; 174(5): 1729-1736.
16. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008; 53(4): 834-844.
17. Horňák M. Metabolické komplikácie derivácie moču. *Lek Obz* 1998; 47(5): 141-145.
18. Porter MP, Penson DF. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol* 2005; 173(4): 1318-1322.
19. Gospodarowicz MK, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Lippincott: Williams and Wilkins 2000: 487-496.
20. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007; 69(Suppl 1): 80-92.
21. Dubinský P. Adjuvantná liečba karcinómu mechúra. *Oncológia (Bratisl.)* 2010; 5(5): 254-257.
22. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3061-3071.
23. Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C. Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? *J Clin Oncol* 2006; 24(15): 2318-2324.
24. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard ML. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006; 11(6): 630-640.
25. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4): 777-789.

doc. MUDr. Milan Obšitník, CSc.

*Urologické odd., Nemocnica
sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11
851 07 Bratislava*
