

# Liečba svalovinu infiltrujúcich nádorov močového mechúra

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM v Martine

Radikálna cystektómia s panvovou lymfadenektómiou a následnou deriváciou moču je štandardná liečba svalovinu infiltrujúcich nádorov močového mechúra. Neoadjuvantná chemoterapia na báze cisplatiny pred radikálnym chirurgickým výkonom je integrálna súčasť štandardnej liečby. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná pre pacientov v štádiu pT3/4 a/alebo pN+, ak nebola aplikovaná neoadjuvantná liečba. Radikálna chirurgická liečba je sprevádzaná zvýšenou morbiditou a nepriaznivým vplyvom na kvalitu života, čo viedlo k zvýšenému záujmu o postupy zachovávajúce močový mechúr. Liečebné modalities zachovávajúce močový mechúr zahŕňajú parciálnu cystektómiu s panvovou lymfadenektómiou, transuretrálnu resekciu nádora v kombinácii s chemoterapiou a rádioterapiou. Sú presvedčivé dôkazy o tom, že liečba zachovávajúca močový mechúr má akceptovateľné onkologické výsledky a zároveň ponúka pacientom zlepšenú kvalitu života prostredníctvom zachovania funkčného močového mechúra a zachovania sexuálnej funkcie.

**Kľúčové slová:** karcinóm močového mechúra, radikálna cystektómia, parciálna cystektómia, chemoterapia, mechúr zachovávajúce postupy

## Treatment of muscle-invasive bladder cancer

Standard therapy of muscle-invasive bladder cancer includes neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy with urinary diversion. Adjuvant chemotherapy is offered to patients with pT3/4 and/or N+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given. Radical cystectomy is associated with a considerable morbidity rates and its corresponding effect on quality of life make the increased trend toward bladder sparing strategies. The bladder preservation treatment modalities ranging from partial cystectomy with pelvic lymphadenectomy to radical transurethral resection with chemotherapy and radiotherapy. There are strong evidence that bladder –sparing treatments lead to acceptable oncological outcomes in selected patients while offering improved quality of life through preservation of a functioning bladder and sexual function.

**Key words:** bladder cancer, radical cystectomy, partial cystectomy, chemotherapy, bladder preservation

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 378–383

## Úvod

Nádory močového mechúra predstavujú významný zdravotný problém. Za rok 2012 sa v Európe odhadovalo 166 583 novodiagnostikovaných nádorov močového mechúra, čo predstavuje štandardizovanú incidenciu 18,0/100 000 u mužov a 3,4/100 000 u žien. Zároveň sa odhadovalo 58 758 nových úmrtí, čo predstavuje mortalitu 5,5/100 000 u mužov a 1,1/100 000 u žien. Karcinóm močového mechúra bol v Európe piaty najčastejší zhubný nádor (1). Predikcia karcinómov močového mechúra na rok 2015 pre Slovensko bola v absolútnom počte pre obidve pohlavia 992 nových prípadov, z toho u mužov 764 a u žien 228 nových prípadov. Incidencia zaznamenala mierne stúpajúci trend v oboch pohlaviach. Predikcia mortality v absolútnom počte na rok 2015 pre obidve pohlavia bola 274 úmrtí, z toho mužov 199 a pre ženy 75 úmrtí. Mortalita má takisto mierne vzostupný trend pre obidve pohlavia (1). V poradí výskytu všetkých zhubných nádorov na Slovensku v roku 2007 sa muži umiestnili na 5. a ženy na 15. mieste (2). Nádory močového mechúra sú v poradí výskytu zhubných nádorov urogenitálneho traktu na Slovensku tretie najčastejšie po karcinóme

prostaty a karcinóme obličiek (1). Vyskytujú sa prevažne vo veku nad 60 rokov a sú častejšie u mužov ako u žien v pomere približne 3 : 1. Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre karcinóm močového mechúra okrem veku je fajčenie, expozícia niektorými profesionálnymi faktormi a výskyt v príbuzenstve. Najčastejším symptómom ochorenia je bezbolestná hematuria. Viac ako 90 % nádorov močového mechúra tvoria urotelové karcinómy, podstatne nižšie zastúpenie majú ostatné typy zahrňujúce sarkomatoidný karcinóm, skvamózny karcinóm a adenokarcinóm.

Približne 25 % novodiagnostikovaných karcinómov močového mechúra invaduje do svaloviny steny močového mechúra. Podľa TNM klasifikačného systému sú to nádory v štádiu T2 – T4, charakterizované sú zvyčajne rýchlou progresiou a vývinom metastáz a celkovou zlou prognózou. V 80 – 90 % sa diagnóza svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra urobí pri iníciaľnom vyšetrení. Približne 15 % pacientov má v anamnéze svalovinu neinfiltrujúci karcinóm močového mechúra, väčšinou nádor s vysokým rizikom progresie. Štandardná liečba svalovinu infiltrujúcich nádorov močového mechúra je

v súčasnosti neoadjuvantná chemoterapia s následnou otvorenou radikálnou cystektómiou a deriváciou moču. Náročná chirurgická liečba je sprevádzaná u časti pacientov významnou morbiditou. Alternatívou tohto štandardného postupu sú konzervatívnejšie mechúr zachovávajúce postupy zahrňujúce parciálne cystektómie, extenzívnu transuretrálnu resekciu karcinómu močového mechúra samotnú alebo kombinovanú s chemoterapiou a rádioterapiou.

Cieľom práce je uviesť jednotlivé možnosti liečby svalovinu infiltrujúcich karcinómov močového mechúra s poukázaním na ich výhody a nevýhody.

## Radikálna cystektómia s deriváciou moču

Radikálna chirurgická liečba je indikovaná u pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom močového mechúra T2 – T4a,N0-NX, M0. Chirurgický výkon zahŕňa odstránenie močového mechúra spolu s prostatou, seminálnymi mechúrikmi a distálnymi, resp. terminálnymi úsekmi močovodov. U žien sa odstraňuje močový mechúr, celá uretra, naliehajúca časť vagíny, uterus a terminálne úseky močovodov.

Uretra sa u žien zachováva, ak sa plánuje ortotopická substitúcia močového mechúra. Ďalšie technické variácie, napr. zachovanie celej vagíny, seminálnych vezikúl, s cieľom zlepšiť funkčné výsledky sú možné, ale musí sa zväžiť riziko pozitívnych chirurgických okrajov (3). Súčasťou operácie je odstránenie regionálnych lymfatických uzlín lokalizovaných pod bifurkáciou aorty. Optimálny anatomický rozsah lymfadenektómie nie je doteraz stanovený. Štandardná lymfadenektómia zahŕňa odstránenie lymfatických uzlín do úrovne bifurkácie spoločných iliakálnych ciev. Rozšírená lymfadenektómia zahŕňa odstránenie lymfatických uzlín a z oblasti spoločných iliakálnych ciev do úrovne bifurkácie aorty a odstránenie presakrálnych uzlín. Super rozšírená lymfadenektómia zahŕňa aj odstránenie paraaortálnych a parakaválnych uzlín do úrovne odstupe a. mesenterica inferior. Rozšírené postupy umožňujú odstránenie väčšieho počtu lymfatických uzlín, poskytujú možnosť vyššieho záchytu pozitívnych lymfatických uzlín a môžu sa spájať s nižším počtom recidív a lepším prežívaním pacientov. Údaje z retrospektívnych štúdií hodnotiacich lymfadenektómiu podľa ich rozsahu alebo podľa počtu odstránených uzlín týkajúce sa prežitia bez recidívy, špecifického a celkového prežitia nie sú však úplne jednoznačné, preto definitívne odporúčanie na extenzívnu a superextenzívnu lymfadenektómiu nie je možné v súčasnosti urobiť. (4, 5, 6, 7, 8). V správe patológa z vyšetrenia tkaniva odstráneného operáciou má byť zaznamenaný počet odstránených lymfatických uzlín, počet pozitívnych lymfatických uzlín a invázia do lymfatických a krvných ciev. Zehnder a kol. (7) pokladajú úplnú skeletizáciu ciev počas rozšírenej lymfadenektómie za dôležitejšiu ako počet odstránených lymfatických uzlín.

Perioperatívna mortalita do 30 dní od operácie sa udáva v 1,2 – 3,2 % a do 90 dní 2,3 – 8,0 %. Včasné komplikácie v priebehu prvých troch mesiacov od operácie sa udávajú u 58 % pacientov. Neskoré komplikácie súvisia predovšetkým s typom derivácie moču (8). Prežívanie bez recidívy a celkové prežívanie po 5 rokoch bolo v skupine 1 054 pacientov 68 % a 66 % a po 10 rokoch 60 % a 43 %. Prežívanie bez recidívy po 5 rokoch podľa štádií bolo pre pT2 74 %, pre pT3 52 % a pT4 36 % (9). Komplikácie vyskytujúce sa vo vzťahu k radikálnej cystektómii súvisia priamo s existujúcou komorbiditou, s vekom, predchádzajúcou abdominálnou chirurgiou a závisia aj od skúseností chirurga a od počtu vykonaných operácií tohto typu na danom pracovisku.

Cystektómia sa má vykonať do troch mesiacov od stanovenia diagnózy, predĺženie optimálneho času zvyšuje riziko progresie ochorenia a špecifickej mortality (8). Radikálna cystektómia je kuratívna metóda voľby a pacient pred operáciou musí byť informovaný o benefitoch, ako aj rizikách operácie a rizikách alternatívnych možností liečby svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra.

Derivácia moču po radikálnej cystektómii sa vykonáva spravidla tromi spôsobmi: najčastejšou deriváciou moču je ureteroileocectaneostómia (ileálny kondukt podľa Bricker). Ide o inkontinentnú deriváciu moču vyžadujúcu zberné zariadenie moču fixované ku koži. Tento typ derivácie je technicky menej náročný a má málo komplikácií. Druhú najčastejšiu deriváciu predstavuje kontinentná ortotopická substitúcia močového mechúra, kedy sa zvyčajne z ilea vytvára močový rezervoár, ktorý sa zošije s pahýľom uretry. Tento spôsob derivácie moču funkčne aj anatomicky nahrádza odstránený močový mechúr. Tretí, zriedkavejší typ derivácie predstavuje kontinentný rektosigmoideálny pouch (Mainz pouch II). Ostatné typy derivácie moču sú zriedkavo používané. Onkologické výsledky nie sú ovplyvnené typom derivácie moču, aj keď výskyt komplikácií pri jednotlivých typoch derivácie je rozdielny.

### Neoadjuvantná chemoterapia

Neoadjuvantná chemoterapia vychádza z predpokladu eradikácie mikrometastáz s následným priaznivým ovplyvnením prežitia. Poskytuje aj možnosť testovať chemosenzitivitu primárneho nádoru. Výhodou neoadjuvantnej chemoterapie pri porovnaní s adjuvantnou formou je intaktná vaskularizácia s lepším lokálnym prienikom chemoterapeutika a možnosťou zmenšenia nádoru (10). Neoadjuvantná chemoterapia neovplyvňuje chirurgický výkon. Nevýhodou je oddialenie chirurgickej liečby u pacientov, ktorí neodpovedajú na chemoterapiu, aj keď nie sú údaje o negatívnom vplyve na prežívanie.

Neoadjuvantná chemoterapia pred radikálnou cystektómiou na základe evidencie dôkazov preukazujúcich účinnosť a benefit na prežívanie na úrovni I má najsilnejší stupeň odporúčania – A v liečbe svalovinu infiltrujúcich nádorov močového mechúra (11). Odporúčania na neoadjuvantnú chemoterapiu pochádzajú z niekoľkých randomizovaných klinických štúdií 3. fázy, ktoré preukázali zlepšenie prežitia pacientov, ak u nich bola pred cystektómiou aplikovaná chemoterapia.

V jednej z najväčších štúdií, ktorá zahrnovala 976 pacientov, boli pacienti randomizovaní na chemoterapiu cisplatinou, metotrexátom a vinblastínom (CMV) plus cystektómia alebo na samotnú cystektómiu. Celkové prežitie po období troch rokov preukázalo 5 % benefit pre pacientov liečených neoadjuvantnou chemoterapiou, s predĺžením celkového prežitia o 6,5 mesiaca (12). Pri dlhodobom sledovaní týchto pacientov sa potvrdilo signifikantné predĺženie prežitia a redukcia rizika úmrtia o 16 % po 10 rokoch u pacientov liečených neoadjuvantnou chemoterapiou s cystektómiou (13). V štúdií SWOG (Southwest Oncology Group) bolo zaradených 317 pacientov, ktorí boli randomizovaní na tri cykly neoadjuvantnej liečby metotrexátom, vinblastínom, doxorubicínom a cisplatinou (MVAC) spolu s cystektómiou a na samotnú cystektómiu. Medián prežitia u pacientov liečených chemoterapiou bol 77 mesiacov a u pacientov so samotnou cystektómiou 46 mesiacov ( $p = 0,06$ ) (14). V roku 2005 bola publikovaná metaanalýza zahrnujúca 11 klinických štúdií s 3 005 pacientmi, ktorá preukázala 5 % zlepšenie 5-ročného prežitia u pacientov liečených neoadjuvantnou chemoterapiou pred cystektómiou (15). Tieto klinické štúdie a metaanalýza sú podkladom na použitie neoadjuvantnej chemoterapie ako štandardnej liečby pred radikálnou cystektómiou. Chemoterapia založená na cisplatine je štandardná v rámci neoadjuvantnej chemoterapie. Chemoterapeutické režimy MVAC, CMV sú sprevádzané vyššou toxicitou, preto v súčasnosti kombinácia gemcitabínu s cisplatinou pre jej lepšiu tolerovateľnosť a podobnú účinnosť sa stala najčastejšie používanou v rámci neoadjuvantnej chemoterapie (16).

### Adjuvantná chemoterapia

Doterajšie údaje o výsledkoch adjuvantnej chemoterapie pochádzali z malého počtu klinických štúdií s malým počtom pacientov, s variabilnými chemoterapeutickými postupmi, s inkonzistentnými výsledkami a s problematickým štatistickým vyhodnotením (17). Napriek nejednoznačným postojom k adjuvantnej chemoterapii v klinickej praxi sa používa často. Froehner a kol. (18) v retrospektívnej analýze 798 pacientov, ktorí podstúpili radikálnu cystektómiu, 23 % dostávalo adjuvantnú chemoterapiu na báze cisplatiny. Použitie adjuvantnej chemoterapie bolo nezávislým prediktorom zníženia celkovej mortality (HR: 0,50; 95 % CI, 0,38 – 0,66;  $p < 0,0001$ ) a špecifickej mortality (HR: 0,71; 95 % CI, 0,52 – 0,97;  $p = 0,0321$ ).

Posledná metaanalýza 9 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií porovnávajúcich adjuvantnú chemoterapiu na báze cisplatiny oproti kontrolnej skupine pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom liečených iba samotnou cystektómiou zahrnovala 945 pacientov. Analýza preukázala benefit na celkové prežívanie ako aj na prežívanie bez recidívy ochorenia. Pre celkové prežívanie hazard ratio (HR) bol 0,77 (95 % CI, 0,59 – 0,99;  $p = 0,049$ ). Pre prežívanie bez recidívy HR 0,66 (95 % CI, 0,45 – 0,91;  $p = 0,014$ ). Prežívanie bez recidívy ochorenia bolo významnejšie u pacientov s postihnutými lymfatickými uzlinami ( $p = 0,010$ ). Táto metaanalýza poskytla dôkazy o účinnosti adjuvantnej chemoterapie na báze cisplatiny po radikálnej cystektómii (19).

Hoci dôkazy podporujúce adjuvantnú chemoterapiu na báze cisplatiny nedosahujú úroveň neoadjuvantnej chemoterapie, Európska urologická asociácia ju odporúča pre pacientov s ochorením v štádiu pT3/4 a alebo u pN+, ak nebola aplikovaná neoadjuvantná chemoterapia – stupeň odporúčania C (8).

### Postupy zachovávané močový mechúr

Cieľom postupov zachovávajúcich močový mechúr je zníženie morbiditu a potenciálnej mortality súvisiacej s radikálnou cystektómiou pri zachovaní optimálnych onkologických výsledkov liečby. Mechúr zachovávané postupy u pacientov s ochorením v štádiu T2 – T3a sú možnosťou pre pacientov, ktorí nie sú vhodní z medicínskeho hľadiska na radikálnu chirurgickú liečbu (v tomto prípade ide o jedinú akceptovateľnú možnosť liečby) alebo ak pacienti dávajú prednosť alternatívnej liečbe. Alternatívne postupy znamenajú pre pacientov nižšiu morbiditu, lepšiu kvalitu života pri zachovanej funkcii močového mechúra a zachovanej sexuálnej funkcii. Tieto postupy sú podporené aj stanoviskami medzinárodných organizácií (3). Doteraz však chýbajú randomizované klinické štúdie porovnávajúce výsledky radikálnej cystektómie s postupmi zachovávajúcimi močový mechúr.

### Parciálna cystektómia

Parciálna cystektómia u limitovanej vybranej skupiny pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom močového mechúra poskytuje porovnateľné onkologické výsledky, ako sa dosiahnu radikálnou cystektómiou, bez morbiditu súvisiacou s radikálnou cystektómiou a deriváciou moču a so zachovaním funkcie močového mechúra a erektilnej funkcie. Ideálnymi indikáciami na

parciálnu cystektómiu sú pacienti so solitárnym svalovinu infiltrujúcim nádorom lokalizovaným v mobilnej časti močového mechúra, ktorá dovoľuje kompletnú excíziu nádoru so zachovaním dostatočných chirurgických okrajov, randomizované biopsie močového mechúra musia vylúčiť karcinóm *in situ* a kapacita močového mechúra má byť v norme. Pre tento typ chirurgickej liečby je vhodných približne 5 % – 10 % pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom močového mechúra. V USA sa počet parciálnych cystektómií uvádza v rozpätí 7 – 10 % a tento počet mal v posledných rokoch klesajúci trend (20, 21). Kandidátmi na parciálnu cystektómiu sú aj pacienti s urachálnym adenokarcinómom a s karcinómom lokalizovaným v divertikle močového mechúra, ktorý sa endoskopicky nedá ošetriť.

Chirurgická technika parciálnej cystektómie zahŕňa kompletnú mobilizáciu močového mechúra, excíziu nádoru s dostatočnými okrajmi siahajúcimi do zdravej steny močového mechúra, prevenciu diseminácie nádorových buniek resekciou mechúra v zdravej časti, bilaterálnu panvovú lymfadenektómiu, pevnú suturu močového mechúra, ktorá zabráni pretekaniu moču do okolia a drenáž močového mechúra katétrom.

Výsledky parciálnej cystektómie sa významnejšie nelíšia od radikálnej cystektómie. Rozsiahla analýza využívajúca údaje zo SEER databázy zahrnujúca 7 243 pacientov liečených radikálnou cystektómiou (5 670) a parciálnou cystektómiou (1 573) preukázala 5-ročné celkové prežívanie a špecifické prežívanie na karcinóm u pacientov s parciálnou cystektómiou 57,2 % a 70,3 % a u pacientov s radikálnou cystektómiou 54,6 % a 69,2 %. Štatisticky sa teda nepotvrdili významnejšie rozdiely vo výsledkoch (22). Štúdia z Mayo kliniky porovnávala výsledky parciálnej cystektómie u 86 pacientov s radikálnou cystektómiou vykonanou u 167 pacientov. Analýza nezistila štatistické rozdiely medzi týmito dvoma skupinami v 10-ročnom prežívaní bez metastáz (61 % vs. 66 %) ani v špecifickom prežívaní (58 % vs. 63 %) (23).

Pacienti s parciálnou cystektómiou sú však vo vyššom riziku recidívy nádoru a potreby sekundárnej liečby. Riziko sa pripisuje predovšetkým neschopnosti úplne identifikovať metachróne karcinómy *in situ* v zostávajúcej sliznici močového mechúra. Intravezikálne recidívy sa zaznamenali u 38 % pacientov, z nich 19 % vyžadovalo záchrannú cystektómiu. Po 6-ročnom sledovaní však neboli zaznamenané rozdiely v prežívaní (23). Klinické výsledky a prognostické faktory u pacientov, ktorí podstúpili záchrannú cystektómiu pre recidívu nádoru po parciálnej cystektómii s dlhodobým

sledovaním, uvádza Bruins et al. (24). Medián času od parciálnej cystektómie po záchrannú radikálnu cystektómiu bol 1,6 roka. Po záchrannej radikálnej cystektómii sa potvrdilo ochorenie patologicky ohraničené na orgán u 61,2 % pacientov, u 19,4 % pacientov nádor zasahoval extravezikálne a 19,4 % pacientov boli metastázy v lymfatických uzlinách. Po záchrannej radikálnej cystektómii 5-ročné prežívanie bez recidívy ochorenia a celkové prežívanie sa zaznamenalo u 56 % a 41 % pacientov. Zvýšené riziko recidívy po záchrannej cystektómii súvisí podľa multivariantnej analýzy s patologickým štádiom  $\geq$  pT3a a prítomnosťou metastáz v lymfatických uzlinách.

Za prediktívne faktory nepriaznivých výsledkov parciálnej cystektómie týkajúcich sa prežívania bez recidívy ochorenia a špecifického prežívania sa pokladajú: výskyt urotelového karcinómu v minulosti, lymfovaskulárna invázia, veľkosť nádoru väčšia ako 5 cm, potreba reimplantácie močovodu a nádorová multifokalita. Tieto faktory podporujú tvrdenia, že ideálnymi kandidátmi na parciálnu cystektómiu sú pacienti so solitárnym karcinómom lokalizovaným v mobilnej časti močového mechúra, bez výskytu urotelového karcinómu v anamnéze.

### Radikálna transuretrálna resekcia samotná

Excesívna transuretrálna resekcia zasahujúca cez stenu močového mechúra do perivezikálneho tuku ako samotný terapeutický výkon je možná iba v selektívnych prípadoch solitárneho svalovinu infiltrujúceho nádoru, ktorý postihuje iba v minimálnom rozsahu povrchovú vrstvu svaloviny. Biopsia zo spodiny resekčnej plochy pri iniciálnej resekcii musí byť negatívna a následné reštatádiovanie opakovanou transuretrálnou resekciou musí vylúčiť reziduálne nádorové zmeny. Ak retransuretrálna resekcia vylúčila reziduálny tumor, pacient musí byť kontrolovaný cystoskopicky každé tri mesiace.

Pôvodné zdôvodnenie radikálnej transuretrálnej resekcie ako samotnej liečby súvisí s nálezom pT0 štádií po radikálnej cystektómii u pacientov, ktorí pred radikálnou cystektómiou podstúpili transuretrálnu resekciu. Štúdie poukázali na > 10 % incidenciu pT0 po radikálnej cystektómii (25). U pacientov s iniciálnou radikálnou transuretrálnou resekciou, ktorí mali ochorenie v štádiu T2, sa po radikálnej cystektómii štádium pT0 preukázalo až v 42 % (26). Prežívanie bez recidívy ochorenia u pacientov s pT0 po 5 a 10 rokoch bolo v 92 % a 86 % (9). Výsledky dlhodobého sledovania sú známe z troch prospektívnych štúdií. Leibovici et al. (27)

v skupine 327 pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom identifikoval 35 (11 %) pacientov vhodných na postup zachováajúci močový mechúr. Z nich 27 súhlasilo a 8 sa rozhodlo pre radikálnu cystektómiu. Z 27 pacientov malo 15 recidívu ochorenia a z nich 8 podstúpili radikálnu cystektómiu. Močový mechúr bol zachovaný u 19 (70 %) z 27. Celkové a špecifické prežívanie bolo 81 % a 93 %. Herr (28) analyzoval 151 pacientov s malými svalovinu infiltrujúcimi nádormi, pričom u 99 z nich pri restagingu sa nezistil nádor a transuretrálna resekcia sa pokladala za definitívnu liečbu. 10-ročné špecifické prežívanie u týchto 99 pacientov bolo v 76 % v porovnaní so 71 % špecifickým 10-ročným prežívaním 52 pacientov, ktorí mali vykonanú bezprostrednú radikálnu cystektómiu. Solsona et al. (29) v nerandomizovanej klinickej štúdii II. fázy zahrnujúcej 133 pacientov s kompletnou radikálnou transuretrálnou resekciou svalovinu infiltrujúceho karcinómu močového mechúra a s negatívnou biopsiou zo spodiny resektnej plochy. Z nich 30 % pacientov pre recidívu svalovinu neinfiltrujúceho karcinómu absolvovalo intravezikálnu liečbu a 30 % (n = 40) pacientov progredovalo, z nich 27 zomrelo na karcinóm močového mechúra. Štúdia preukázala špecifické prežívanie v 81,9 %, 79,5 % a 76,7 % a prežívanie bez progresie so zachovaným močovým mechúrom v 75,5 %, 64,9 % a 57,8 % po 5, 10 a 15 rokoch. Tieto výsledky štúdií potvrdzujú, že samotná radikálna transuretrálna resekcia je terapeutická možnosť zachováajúca močový mechúr pre vysokoselektívnu skupinu pacientov so svalovinu infiltrujúcim karcinómom po kompletnej resekcii a negatívnej biopsii zo spodiny resektnej plochy.

Doterajšie výsledky naznačujú, že ideálnymi kandidátmi na radikálnu transuretrálnu resekciu samotnú sú pacienti s ochorením v štádiu cT2 s veľkosťou nádoru menej ako 3 cm, s negatívnou biopsiou zo spodiny resektnej plochy, negatívnym výsledkom restagingu, bez hydronefrózy a bez postihnutia horných močových ciest. Podmienkou je aj z chirurgického hľadiska kvalitná transuretrálna resekcia (30). Hoci radikálna transuretrálna resekcia môže vyliečiť ochorenie, na túto liečbu je vhodná iba malá časť pacientov. Po opakovanej transuretrálnej resekcii iba 11 % a 35 % pacientov bolo vhodných na sledovanie bez cystektómie (27, 28). Európska urologická asociácia neodporúča transuretrálnu resekciu ako samotný kuraatívny výkon pre svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra, pretože väčšina pacientov nemá z tejto liečby benefit (9).

### Radikálna transuretrálna resekcia so samotnou chemoterapiou

Zdôvodnenie pridania chemoterapie k radikálnej transuretrálnej resekcii spočíva v predpoklade zlepšenia lokálnej kontroly ochorenia, resp. v prevencii lokálneho zlyhania liečby. Chemoterapia sa môže aplikovať neoadjuvantným alebo adjuvantným spôsobom u pacientov indikovaných na zachovanie močového mechúra. Herr (31) referoval výsledky od 63 pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu na báze cisplatiny a potom odmietli plánovanú cystektómiu. Všetci boli sledovaní viac ako 5 rokov. Štyridsať pacientov (64 %) preživalo a z nich 54 % malo intaktný močový mechúr. Viac ako 90 % prežívajúcich pacientov malo solitárny, nízkorizikový, pred aplikáciou chemoterapie svalovinu infiltrujúci nádor, ktorý bol kompletne transuretrálne resektovaný. Výsledky potvrdzujú, že transuretrálna resekcia v kombinácii s neoadjuvantnou chemoterapiou môže v selektívnej skupine pacientov zabezpečiť dlhodobé prežívanie. Han et al. (32) liečili 127 pacientov v štádiu T2 – T4aN0M0 predoperačnou intraarteriálnou aplikáciou chemoterapie na báze cisplatiny celkom v troch cykloch v 4-týždňových intervaloch s následnou kompletnou transuretrálnou resekciou s cieľom zachovať močový mechúr. Kompletná odpoveď sa zaznamenala u 91 (71,7 %) 5-ročné celkové a špecifické prežívanie pre všetkých pacientov bolo 50,2 a 59,5 %. Päťročné prežívanie bez recidívy a bez progresie bolo u 62,2 % a 76,9 % pacientov. Štúdia potvrdila, že pre tento typ liečby sú najvhodnejší pacienti s ochorením v štádiu T2, pri porovnaní s pacientmi v štádiu T3 alebo s pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Adjuvantná chemoterapia po transuretrálnej resekcii bola hodnotená v klinickej štúdii fázy II, v ktorej bolo zaradených 146 pacientov s pozitívnou biopsiou zo spodiny resektnej plochy. Pre postup zachováajúci močový mechúr sa rozhodlo 75 pacientov, ktorí následne dostali tri cykly chemoterapie. Pre radikálnu cystektómiu sa rozhodlo 71 pacientov. Špecifické prežívanie po 5 a 10 rokoch bolo 64,5 % a 59,8 % a signifikantne sa nelíšilo oproti pacientom s cystektómiou. Prežívanie bez progresie so zachovaným močovým mechúrom bolo 52,6 % a 34,5 %. Jediným prediktívnym faktorom podľa multivariantnej analýzy na prežívanie a zachovanie močového mechúra bola klinická odpoveď (po troch mesiacoch bez dokázaného tumoru alebo prítomnosť Ta1 – Tis) (33).

Aj keď pridanie chemoterapie k radikálnej transuretrálnej resekcii môže zlepšiť výsledky

liečby, doterajšie dôkazy pochádzajú z publikovaných prác s malým počtom pacientov a s rôznymi terapeutickými režimami. Preto nie sú dostatočné na odporúčanie použiť túto liečbu u pacientov so svalovinu infiltrujúcim nádorom močového mechúra (9).

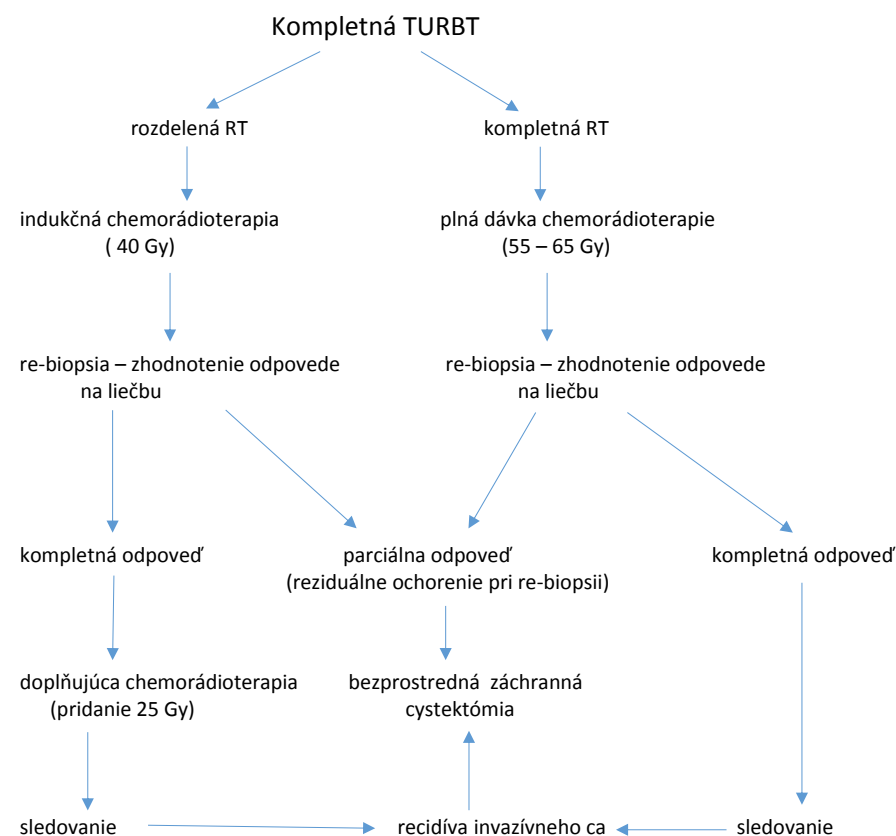
### Radikálna transuretrálna resekcia so samotnou rádioterapiou

Rádioterapia samotná v liečbe svalovinu infiltrujúceho nádoru močového mechúra nedosahuje výsledky chirurgickej liečby alebo multimodálnych liečebných postupov s 5-ročným celkovým prežívaním 26 % – 50 % a lokálnou kontrolou dosahujúcou približne 50 %, aj keď ťažko porovnať rádioterapiu s radikálnou cystektómiou, pretože na rádioterapiu sú zvyčajne indikovaní polymorbidní pacienti neschopní radikálnej chirurgickej liečby (34). Munro et al. (35) v rozsiahlej britskej štúdii zahrnujúcej 458 pacientov so svalovinu infiltrujúcim karcinómom mechúra porovnával výsledky liečby rádioterapiou a radikálnou cystektómiou. Celkové 10-ročné prežívanie bolo podobné v oboch rozdielne liečených skupinách, 22 % pre liečených rádioterapiou a 24 % pre liečených radikálnou cystektómiou. James et al. (36) v klinickej štúdii fázy III randomizoval 360 pacientov so svalovinu infiltrujúcim karcinómom na chemorádioterapiu a samotnú rádioterapiu. Výsledky preukázali lepšie výsledky u pacientov liečených chemorádioterapiou oproti samotnej rádioterapii. Európska urologická spoločnosť neodporúča rádioterapiu ako primárnu liečbu karcinómu močového mechúra. Môže byť alternatívou pre pacientov nevhodných na radikálnu chirurgickú liečbu alebo na multimodálnu liečbu (9).

### Multimodálna liečba zachováajúca močový mechúr

Trojmodálna liečba zahrnujúca maximálnu transuretrálnu resekciu nádoru nasledovanú chemoterapiou na báze cisplatiny a rádioterapiou je najakceptovanejší postup zachováajúci močový mechúr. Zdôvodnenie liečby kombináciou chemoterapie a rádioterapie vychádza z dvoch predpokladov. 1. Klinické a autoptické údaje preukázali, že mikrometastázy sa môžu vyskytovať konkurentne so svalovinu infiltrujúcim nádorom a ich frekvencia sa zvyšuje s pokročilosťou nádoru. Preto sa dá očakávať, že pridanie chemoterapie k rádioterapii môže redukovať pravdepodobnosť zlyhania liečby eradikáciou okultných metastáz. 2. Niektoré chemoterapeutiká (cisplatina, gemcitabín, 5-fluorouracil, mitomycín C a ďalšie) zvyšujú senzitivitu nádoro-



**Obrázok.** Schematické znázornenie postupu pri multimodálnej liečbe nádorov močového mechúra

Vysvetlivky: TURB – transuretrálna resekcia nádoru močového mechúra; RT – rádioterapia

vých buniek na rádioterapiu (37). Štandardná je externá rádioterapia na močový mechúr a panvové lymfatické uzliny v indukčnej dávke 40 Gy a ďalším zvýšením dávky na celý močový mechúr v dávke do 54 Gy a ďalšie zvýšenie na celkovú dávku 64 – 65 Gy. Druhú možnosť predstavuje kompletná rádioterapia v dávke 65 Gy. Cisplatina a mitomycín C plus 5-fluorouracil sa používajú v rámci chemoterapie na zvýšenie rádiosenzitivity. Rebiopsie močového mechúra sa majú vykonať po liečbe alebo skoro po indukcii trojmodálnej liečby. Pacienti neodpovedajúci na liečbu sa tak môžu promptne indikovať na záchrannú cystektómiu. Schematické znázornenie trojmodálnej liečby je uvedené na obrázku (38). Špecifické a celkové prežítie po 5 rokoch je 50 % až 82 % a 36 % až 74 %. Záchranná cystektómia pre recidívu je potrebná u 25 % až 30 % pacientov a má akceptovateľné dlhodobé výsledky, ktoré sú zhodné s bezprostredne vykonanou radikálnou cystektómiou. Pre dobré výsledky trojmodálnej liečby je kritický výber pacientov. Najlepšími kandidátmi sú pacienti s maloobjemovým nádorom v štádiu T2 bez hydronefrózy a bez extenzívneho postihnutia karcinómom *in situ* (39). Podobné priaznivé výsledky boli preukázané aj v ďalších štádiách (37, 40, 41). Starší pacienti s rizikom vysokej morbidity

pri radikálnej cystektómii trojmodálnu liečbu dobre tolerujú a je u nich efektívna. Európska urologická asociácia odporúča multimodálnu liečbu ako alternatívny postup pre vybraných pacientov, zvlášť u tých, kde radikálna cystektómia nie je možná (9).

## Záver

Radikálna cystektómia s panvovou lymfadenektómiou spolu s neoadjuvantnou chemoterapiou na báze cisplatiny predstavuje zlatý štandard v liečbe svalovinu infiltrujúcich nádorov močového mechúra. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná u pacientov, ktorí neabsolvovali neoadjuvantnú liečbu a je pre pokročilosť alebo vysoké riziko recidívy ochorenia indikovaná. Postupy zachovávajúce močový mechúr sú vhodné pre pacientov, ktorí nie sú schopní radikálnej chirurgickej liečby alebo ju odmietajú. Tieto postupy zahŕňajú parciálnu cystektómiu s panvovou lymfadenektómiou, radikálnu transuretrálnu resekciu s chemoterapiou alebo rádioterapiou a multimodálnu liečbu – trojmodálnu kombináciu transuretrálnej resekcie s rádioterapiou a chemoterapiou. Výber pacientov pre postup zachovávajúci mechúr je pre úspešnosť a bezpečnosť rozhodujúci. Najlepšie výsledky sa dosiahnu u pacientov so solitárnym

nádorom v štádiu cT2, bez prítomnosti karcinómu *in situ* a bez hydronefrózy. Riziko recidívy ochorenia je však u takto liečených pacientov vyššie a vyžadujú dlhodobé prísne sledovanie.

## Literatúra

1. Globocan 2012. *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [online]. Available from: <<http://globocan.iarc.fr>> 01 October 2016, date last accessed.
2. Ondrušová M, Šťastná V, Ondruš D. Vývoj incidencie, mortality a klinických štádií nádorov močového mechúra na Slovensku. *Klin. urol.* 2013;9(2,3):62–67.
3. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013;63:45–57.
4. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, et al. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000;85:817–823.
5. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2002;167:1295–1298.
6. Dhar NB, Klein EA, Reuter AM, et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 2008;179:873–878.
7. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol.* 2011;186:1261–1268.
8. Witjes JA, Lebre T, Compérat EM, et al. *Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer* [online]. *Eur Urol* 2016; Available from: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>>.
9. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001;666–675.
10. Katolická J. Chemoterapie zhoubných nádorů močového měchýře. *Klin. Urol.* 2015;11(1):7–12.
11. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant setting. *Eur Urol.* 2013;63:58–66.
12. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology.* 2005;48(2):202–205. doi:10.1016/j.eururo.2005.04.006.
13. 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. doi:10.1200/jco.2010.32.3139.
14. 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(9):859–866. doi: 10.1056/NEJMoa022148.
15. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology.* 2005;48(2):202–205. doi:10.1016/j.eururo.2005.04.006.
16. 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(21):4602–4608. doi:10.1200/jco.2005.07.757.
17. Obertová J.: Systémová liečba svalovinu infiltrujúcich urologických karcinómov močového mechúra. *Klin. Urol.* 2013;9(2-3):82–89.

18. Froehner M, Koch R, Heberling U, et al. Decreased overall and bladder cancer-specific mortality with adjuvant chemotherapy after radical cystectomy: multivariable competing risk analysis. *Eur Urol*. 2016;69:984–987.
19. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*. 2014;66:42–54.
20. Faiena I, Dombrowskiy V, Koprowski Ch, et al. Performance of partial cystectomy in the United States from 2001 to 2010: trends and comparative outcomes. *Can J Urol*. 2014;7520–7527.
21. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle – invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol*. 2013;823–829.
22. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis. *Urology*. 2009;74:858–864.
23. Knoedler JJ, Boorjian SA, Kim SP, et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case – control analysis. *J Urol*. 2012;72–78.
24. Bruins HM, Wopat R, Mitra AP, et al. Long – term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU Int*. 2012;E37–42.
25. Omar M, Sameer A, Syed AH. Bladder Sparing Approaches for Muscle – Invasive Bladder Cancers. *Curr.Treat. Options in Oncol*. 2016; doi 10.1007/s11864-016-0390-8.
26. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch Jr G, et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer*. 2005;2384–91.
27. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle – invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urol*. 2007;473–476.
28. Herr HW. Transurethral resection of muscle – invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2001;89–93.
29. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010; 475–480.
30. Lyons MD, Smith AB. Surgical bladder – preserving techniques in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016;262–270.
31. Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2008;54:126–132.
32. Han B, Liang S, Jing Y, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection. *Med Oncol*. 2014;31:912. doi:10.1007/s12032-014-0912-9
33. Solsona E, Climent MA, Iborra I, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. *Eur Urol*. 2009;55:911–919.
34. Omar M, Sameer A, Syed AH. Bladder Sparing Approaches for Muscle – Invasive Bladder Cancers. *Curr.Treat. Options in Oncol*. 2016;15.
35. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, et al. *Int J Radiat Biol Phys*. 2010;77:119–124.
36. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477–1488.
37. Arcangeli G, Arcangeli S, Strigari L. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of bladder-sparing trimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;105–115.
38. Braunstein LZ, Shipley WU, James ND, et al. Intergrating chemotherapy and radiotherapy for bladder cancer. In: Lerner SP, Schoenberg MP, Sternberg CN. *Bladder Cancer*. John Wiley and Sons, Ltd. 2015. s. 674
39. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66:120–137.
40. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;387–396.
41. McHaffie DR, Kruse TJ, Gaston K, et al. Chemoradiation for organ preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016;34:271–278.

**Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.**

Urologická klinika JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 01 Martin

jan.kliment@jfm.uniba.sk