

KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE**Základní charakteristika onemocnění**

V roce 1998 onemocnělo karcinomem močového měchýře 1431 osob a 698 pacientů mu podlehl¹⁾. Dvě třetiny onemocnění se vyskytuje u osob starších 65 let. Incidence u žen je ve srovnání s muži téměř dvojnásobná.

Histologicky se jedná v 90% o nádor z buněk přechodného epitelu. Vzácněji je zastižen nádor dlaždicobuněčný (6%–8%) a raritně adenokarcinom (2%)²⁾.

Rizikové faktory

Kouření tabáku dvojnásobně zvyšuje relativní riziko onemocnět karcinomem močového měchýře³⁾. Je zodpovědné za 47% úmrtí mužů a 37% úmrtí žen na tento nádor³⁾. U bělochů je incidence karcinomu močového měchýře dvakrát vyšší než u černochů⁴⁾. Vyšší riziko onemocnění je pozorováno u mužů⁵⁾, pravděpodobně v důsledku stimulace kancerogeneze androgenními hormony. Jiným vysvětlením tohoto jevu je vyšší expozice mužů kancerogenům v pracovním prostředí (např. polycyklickým uhlovodíkům používaným ve slévárnách, *RR* 1,6–1,7 pro pracovníky zaměstnané v exponovaných provozech 20 a více let⁶⁾ nebo aromatickým aminům používaným při výrobě barviv⁷⁾).

Vysoká incidence schistosomiázy⁸⁾ v některých afrických státech je příčinou zvýšeného rizika onemocnění spinocelulární variantou karcinomu močového měchýře.

TNM klasifikace**T – Primární nádor**

Přídavné označení (m) je možné připojit ke kategorii T tam, kde je nutné vyznačit mnohočetné nádory. Přídavné označení (is) lze připojit k jakémukoliv T, aby se vyznačila přítomnost přidruženého karcinomu in situ.

TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Ta	neinvazivní papilární karcinom
Tis	karcinom <i>in situ</i> ("plochý nádor")
T1	nádor se šíří do subepiteliální pojivové tkáně
T2	nádor se šíří do svalové vrstvy
T2a	nádor infiltruje povrchovou vrstvu svalovou (vnitřní polovinu)
T2b	nádor infiltruje hlubokou vrstvu svalovou (zevní polovinu)
T3	nádor infiltruje perivezikální tkáň
T3a	mikroskopicky
T3b	makroskopicky (extravezikální masy)
T4	nádor se šíří do okolních orgánů: prostaty, dělohy, pochvy, stěny pánevní nebo stěny břišní
T4a	nádor se šíří do prostaty nebo dělohy nebo pochvy
T4b	nádor infiltruje pánevní stěnu nebo břišní stěnu

N – Regionální mízní uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastáza v jedné mízní uzlině, 2 cm nebo menší v největším rozměru
N2	metastáza v jedné uzlině větší než 2 cm, ale ne větší než 5 cm v největším rozměru, nebo vícečetné metastázy v mízních uzlinách ne větší než 5 cm v největším rozměru
N3	metastáza v mízní uzlině větší než 5 cm v největším rozměru

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

Stadium 0a	Ta N0 M0
Stadium 0is	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2a N0 M0
	T2b N0 M0
	T3a N0 M0
Stadium III	T3b N0 M0
	T4a N0 M0
	T4b N0 M0
Stadium IV	jakékoliv T N1, N2, N3 M0
	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Za základní prognostický faktor je považována hloubka invaze nádoru⁹⁾. K negativním prognostickým faktorům řadíme nižší stupeň diferenciace nádoru¹⁰⁾ a overexpresi onkoproteinů MDM2¹¹⁾ a P53¹²⁾. Naopak prodloužení celkového přežití nemocných bylo nalezeno ve skupině pacientů se zvýšenou expresí EGFR receptoru ($p=0,044$)¹³⁾.

Zatímco pouze 20% nemocných s nádory *in situ* s kompletní odpovědí na léčbu BCG vakcínou recidivuje do pěti let od stanovení diagnózy, u pacientů, kteří kompletní remise nedosáhnou se recidivy vyskytují až v 95%¹⁴⁾.

Klinické příznaky

V 80–90% případů je základním klinickým příznakem hematurie, která bývá nebolestivá a totální (v průběhu celého močení), dále dysurie a polakisurie.

5–10% nemocných má obtíže vyplývající z generalizace.

Diagnostický postup

Přibližně 70%–80% nemocných s karcinomem močového měchýře se manifestuje povrchovým karcinomem.

K vyšetření rozsahu primárního nádoru a verifikaci nádoru je indikována transuretrální resekce nádoru (TUR). Pomocí CT břicha a malé pánve lze posoudit kromě velikosti primárního nádoru také šíření nádoru do okolí. Vzdálené postižení vyloučíme pomocí UZ/CT břicha, skinegramu hrudníku a scintigrafie skeletu.

Léčebný postup

Nemocní se superficiálním nádorem Ta, Tis a T1 GI–II jsou léčeni transuretrální resekcí nádoru (TUR). Ihned po resekci je vhodné provést instilaci 40 mg MMC, aby se snížilo riziko implantačních metastáz z nádorových buněk uvolněných při výkonu¹⁵⁾. U rizikových nemocných lze uvažovat o reresekci (vyšší grade). Zatímco po TUR mohou být nemocní s nádory Ta GI–II pouze dispenzarizováni, pacienti s nádory Ta GIII, Tis a T1 GI–II podstoupí adjuvantní terapii¹⁶⁾, neboť riziko recidivy u těchto pacientů dosahuje až 80%¹⁵⁾.

Adjuvantní intravezikální léčba úvodních stádií může spočívat v podání MMC, epirubicinu nebo BCG vakcíny. Podání BCG vakcíny je účinnější než MMC z hlediska času do vzniku recidivy, celkové přežití je však u obou režimů shodné¹⁶⁾.

Nemocní s nádory lokálně pokročilejšími (T1 GIII a více) a **s nádory recidivujícími** po TUR jsou indikováni k provedení chirurgického výkonu, obvykle k radikální cystektomii¹⁵⁾. Efektivita systémové adjuvantní chemoterapie byla ověřována v randomizovaných studiích (režimy CAP, MVAC, CISCA), avšak statisticky významné prodloužení přežití u této léčby zaznamenáno nebylo^{17, 18)}. Studie však byly podceněné z hlediska počtu nemocných, a proto potenciální příznivý efekt této léčby nemohl být nikdy zjištěn. Protože neexistuje důkaz o aktivitě této léčby, není opodstatněné ji provádět.

Nemocní s lokálně pokročilými, primárně inoperabilními nádory jsou kandidáty pro podání **neoadjuvantní chemoterapie**. Dosud bylo v randomizovaných studiích fáze III v této indikaci ověřováno několik režimů, a to v designu CHT – chirurgický výkon (nebo radioterapie) vs chirurgický výkon (nebo radioterapie). Ve studii INT 0080 vedlo předoperační podání chemoterapie MVAC k

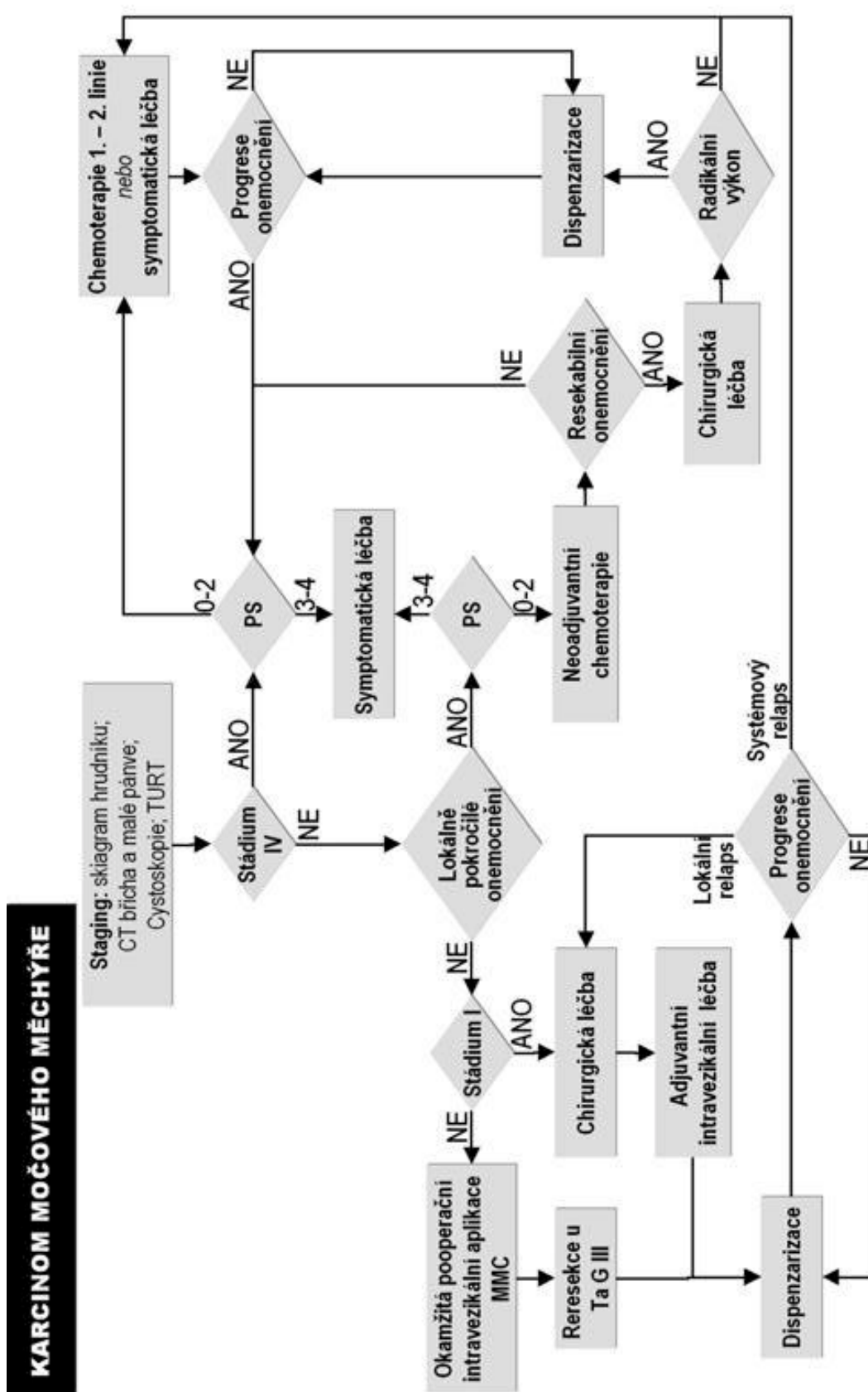
prodloužení celkového přežití pacientů téměř dvojnásobně (3,8 vs 6,2 roku, HR 0,74)¹⁹⁾. Ve studii EORTC²⁰⁾ bylo s mediánem sledování 7 let dosaženo prodloužení přežití nemocných léčených předoperačně chemoterapií CMV a ve studii norské²¹⁾ bylo příznivých výsledků dosaženo režimem cisplatina, doxorubicin. V dalších osmi studiích nebylo dosaženo lepších výsledků při použití neoadjuvantní chemoterapie, jednalo se však o studie nedostatečné počtem zařazených pacientů, tedy statisticky podceněných nebo o studie s neadekvátní volbou cytostatik²²⁾. Vzhledem k výsledkům studie PG vs MVAC²³⁾ u nemocných s generalizovaným onemocněním se přikláníme k názoru považovat za standardní neoadjuvantní režim dvojkombinaci PG. Předoperačně lze doporučit podání 2 – 3 cyklů. U nemocných se špatnou léčebnou odpovědí nebo ve špatném výkonnostním stavu je chirurgický výkon nahrazen ozářením.

Samostatná předoperační radioterapie se nepoužívá, neboť v jediné dosud publikované randomizované studii nebylo prokázáno zlepšené přežívání pacientů léčených zářením a operací proti pacientům pouze operovaným²⁴⁾.

Kombinace předoperační chemoterapie s ozářením byla studována ve třech jednoramenných studiích v designu MVAC – RT s potenciací CDDP – operace; RT s potenciací CDDP – operace a konkomitantní chemoradioterapie CDDP, 5FU – operace. Koncept neoadjuvantní chemoradioterapie umožňuje zachovat močový měchýř u řady pacientů, je jí však nutné považovat za léčbu experimentální (nebyla testována v randomizovaných studiích).

U nemocných s lokálně pokročilým onemocněním ve špatném celkovém stavu a s generalizovaným onemocněním je indikována paliativní chemoterapie, jsou-li v dobrém výkonnostním stavu. V opačném případě postupujeme symptomaticky. Standardem léčby je kombinace cisplatina, gemcitabin, která má při srovnání s režimem MVAC stejnou účinnost a nižší toxicitu²³⁾.

Recidivující onemocnění léčíme podle pravidel uvedených výše. Adjuvantní intravezikální terapii používáme také u iniciálních lézí Ta bez ohledu na grade. V případě progresu po podání BCG vakcíny volíme pro intravezikální podání MMC nebo epirubicin.



Léčebná schémata

Chemoterapie**paliativní chemoterapie 1. linie a chemoterapie neoadjuvantní**

cisplatina	inf	70 mg/m ²	1. den	a 28. dní
gemcitabin	30 min inf	1000 mg/m ²	1., 8., 15. den	

paliativní chemoterapie 2. linie

metotrexát	iv. bolus	30 mg/m ²	1., 8., 15. den	a 28. dní
vinblastin	iv. bolus	3 mg/m ²	1., 8., 15. den	
doxorubicin	15 min inf.	30 mg/m ²	1. den	
cisplatina	inf.	70 mg/m ²	1. den	

pooperační intravezikální léčba

mitomycin C	intravezikálně	40 mg c.d.	8 aplikací týdně, následně 3 aplikace 1x měsíc	
<i>nebo</i>				
BCG vakcína	intravezikálně		1., 8., 15., 22., 29., 36. den	
<i>nebo</i>				
epirubicin	intravezikálně	50 mg c.d.	8 aplikací týdně, následně 12 aplikací 1x měsíc	

Radioterapie

Technika	4 pole (technika „box“)			
Doplňující opatření	Vleže na zádech ruce za hlavou Kontrastní náplně při simulaci – rektum, močový měchýř. PTV 1 – naplněný močový měchýř před simulací a ozáření PTV 2 – prázdný močový měchýř před simulací a ozáření			
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Močový měchýř a vnitřní a společné ilické uzliny			PTV 1
	Primární tumor měchýře s lemem			PTV 2
Vymezení ozařovaného objemu	<i>Kraniální okraj:</i> Rozhraní L5–S1. <i>Kaudální okraj:</i> Dolní okraj foramen obturatum. <i>Ventrální okraj:</i> Přední okraj měchýře (podle kontrastního RTG zobrazení) s lemem 2–3 cm <i>Dorsální okraj:</i> Zadní kraj měchýře (podle kontrastního RTG zobrazení) s lemem 2–3 cm.. <i>Laterální okraje:</i> 2 cm za kostěným okrajem pánve.			PTV 1
	Lokalizovatelný primární tumor měchýře s lemem 1,5 – 2 cm			PTV 2
	Lokalizovatelný primární tumor měchýře s lemem 1,5 – 2 cm			PTV 2
Kritické orgány	Tenké střevo, rektum			
Celková dávka	44 Gy			PTV 1
	do celkové dávky 66 Gy			PTV 2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy			

Pozn. Je popsána metodika dvoudimenzního plánování s ohledem na malou dostupnost třídimenzních technik. Všechna pole se modifikují vykrývacími bloky s ohledem na kritické orgány. Při PTV 2 nastavení objemu se záměrem šetření nepostižených částí měchýře

Dispenzární schéma

Po radikálním odstranění iniciálních forem nádoru je doporučeno provádění cystoskopie jednou za tři měsíce v prvních dvou letech po stanovení diagnózy, následně v šestiměsíčních intervalech.

Po cystektomii provádíme u pacientů v kompletní remisi cytologii moče a cystoskopií v intervalu 6–12 měsíců. V případě deficitu vitamínu B₁₂ provádíme jeho substituci.

U pokročilejších forem nádoru provádíme CT vyšetření s ohledem na nutnost vyhodnocovat léčebnou odpověď, plánovat operační výkon nebo radioterapii.

Literatura

- | | |
|---|---|
| 1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 | 11. Proc. ASCO 2002, Abst. 684 |
| 2. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA: Pathology of tumors of the urinary tract. In: Skinner DG, Lieskovsky G (eds). Diagnosis and management of genitourinary cancer, Philadelphia, WB Saunders, 1988, 83–117 | 12. Proc. ASCO 2002, Abst. 711 |
| 3. Cancer Facts and Figures 1994 (American Cancer Society), s.16 | 13. Proc. ASCO 2002, Abst. 713 |
| 4. Ca Cancer J Clin 2000, 50, 7–33 | 14. J Urology 1995, 153, 564–572 |
| 5. J NCI 1990, 82, 1636–1640 | 15. Cancer Control 2002, 9, 284–292 |
| 6. Occup Environ Med 2002, 59, 655–663 | 16. J Urol 1999, 161, 1124–1127 |
| 7. Cancer Causes Control 1997, 8, 346–355 | 17. J Urol. 1996, 155, 495–499 |
| 8. Br J Cancer 1998, 77, 1186–1189 | 18. Urol Int 1990, 45, 78–83 |
| 9. JCO 1984, 2, 505–531 | 19. Proc ASCO 2001, 20, Abst. 5. |
| 10. JCO 1998, 160, 645–659 | 20. Proc ASCO 2002, Abst. 710 |
| | 21. J Urol 1996, 155, 1903–1906 |
| | 22. Educational book ASCO 2003, 478–487 |
| | 23. JCO 2000, 18, 3068–3073 |
| | 24. NEJM 1991, 325, 1205–1209 |

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progresu nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progresu, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid