

Mechúr zachovávajúca trojmodalitná liečba

Pavol Dubinský

Oddelenie radiačnej onkológie

VOÚ, Košice

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Janssen, Astellas, Pfizer, Novartis, Exelixis, Ferring
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Žiadne
Prednášajúci	Janssen, Bayer, Astellas, Roche, Recordati
Akcionár	Žiadne
Konzultant/odborný poradca	Janssen, Bayer, Astellas, Recordati, Sandoz
Ostatné príjmy (špecifikovať)	Žiadne

Kontext mechúr chovávajúcej liečby

- Paliatívna liečba
- Možnosti pri neoperovateľnom (napr. komorbidity) alebo neoperovanom (napr. odmietnutie pacientom) karcinóme mechúra
- ✓ Trojmodalitná primárna liečba ponúknutá pacientovi inak vhodnému pre cystektómiu ako adekvátne alternatíva

Mechúr zachovávajúca liečba

- Typy mechúr zachovávajúcej liečby:

- Parciálna cystektómia

- Unimodalitná

- TURBT

- Rádioterapia

- Chemoterapia

} nevhodné podľa odporúčaní

- **Trojmodalitná**

- Maximálna TURBT

- Rádioterapia

- Konkomitantná chemoterapia

- Cystoskopické sledovanie so záchrannou cystektómiou v prípade perzistencie alebo recidívy

Bežné indikácie orgán zachovávajúcej liečby v radiačnej onkológii

- Karcinóm laryngu
- Análny karcinóm
- Karcinóm prsníka
- Karcinóm pažeráku
- Končatinové sarkómy mäkkých tkanív
- Karcinóm mechúra?

**Cystektómia zmení život pacienta aspoň v takom rozsahu,
ako primárna radikálna chirurgická liečba ktoréhokoľvek
uvedeného nádoru**

Prečo je orgán zachovávajúca liečba v malej miere akceptovaná pri karcinóme mechúra?

1. Radikálna cystektómia je zlatý štandard a konzervatívna (trojmodalitná) liečba je menej efektívna
2. Vynechanie urológa z liečby
3. Tolerancia liečby, ktorú je náročné podať najmä u starších pacientov
4. Dlhodobá toxicita rádioterapie, mechúr nefunguje dobre
5. Výber pacientov je náročný
6. Odporúčania všeobecne neakceptujú orgán zachovávajúcu liečbu pri karcinóme mechúra

“Radikálna cystektómia je zlatý štandard”

Morbidita

- N = 1142 v MSKCC 1995 – 2005

64% viac ako 1 komplikácia

13% stupeň 3 – 5

26% rehospitalizácie

2,7% 90-dňová mortalita
(stúpa s vekom)

Donat et al. Eur Urol 2009

Lawrentschuk et al. Eur Urol 2010

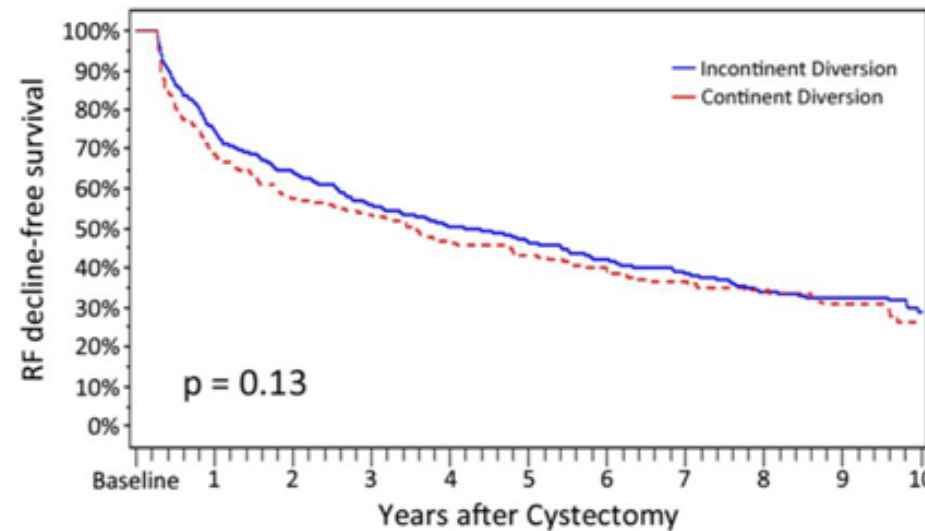
Bochner et al. Eur Urol 2015

10 rokov po cystektómii

>70% zhoršenie obličkových funkcií

>50% rozvoj chronickej renálnej choroby v štádiu 3

3,5% progresia s nutnosťou dialýzy



	Baseline	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Incontinent Diversion	100% (1241)	87% (1241)	74% (873)	64% (616)	56% (462)	51% (355)	46% (283)	42% (227)	39% (179)	34% (146)	32% (108)	29% (73)
Continent Diversion	100% (390)	81% (390)	69% (266)	58% (196)	53% (158)	47% (132)	43% (111)	39% (90)	36% (63)	34% (45)	31% (39)	26% (25)

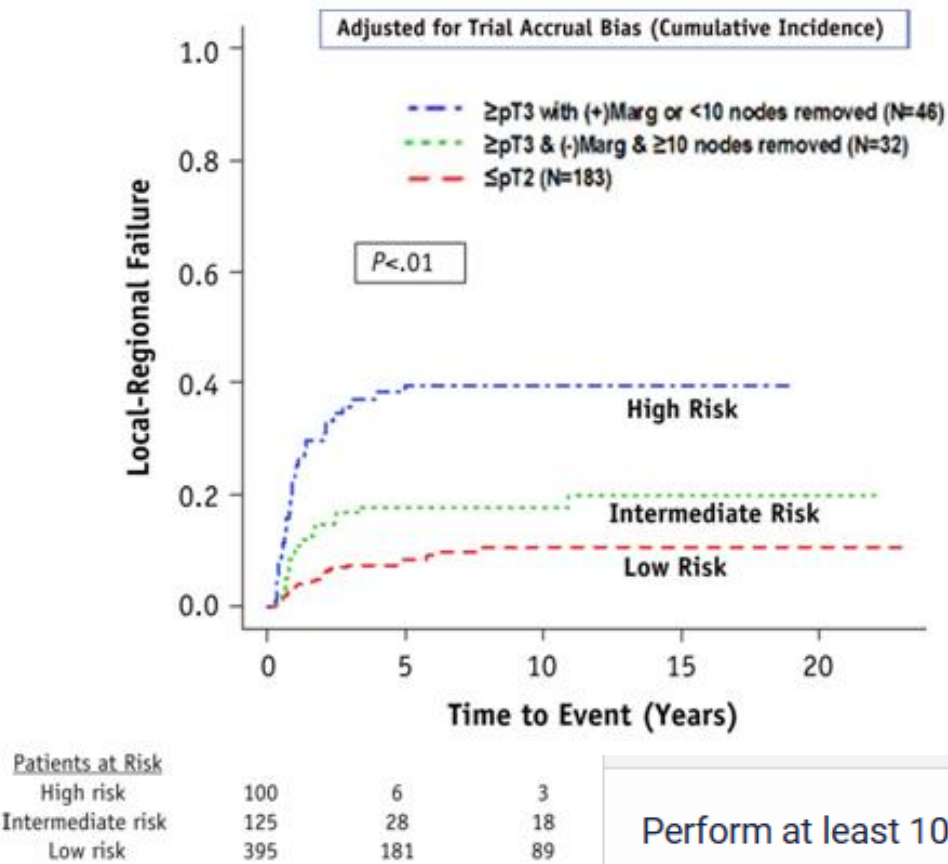
(number at risk)

Eisenberg et al. J Urol 2014

Zabell et al. J Urol 2015

Validating a Local Failure Risk Stratification for Use in Prospective Studies of Adjuvant Radiation Therapy for Bladder Cancer

Brian C. Baumann, MD • Jiwei He, PhD • Wei-Ting Hwang, PhD • ... Thomas J. Guzzo, MD, MPH • S. Bruce Malkowicz, MD • John P. Christodouleas, MD, MPH • [Show all authors](#)



Validácia rizikových skupín pre pelvickú recidívu
3-ročné riziko: 7%, 17% a 36% ($p < 0,01$)

$\geq pT3$ + R1 alebo <10 odstránených uzlín

$\geq pT3$ + R0 a ≥ 10 odstránených uzlín

$\leq pT2$

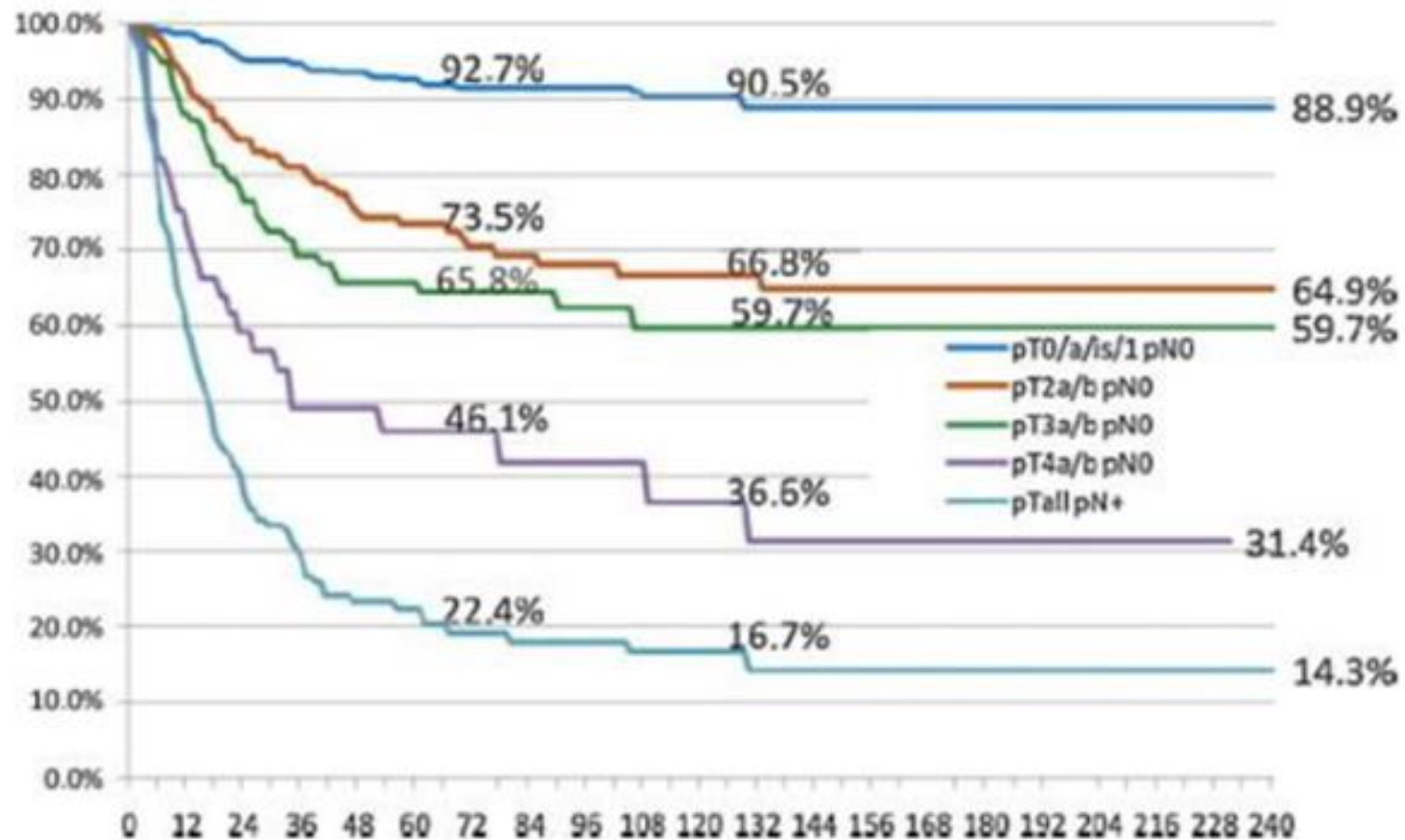
Baumann et al. IJROBP 2016

Bladder Cancer EUA Guidelines 2024

Perform at least 10, and preferably > 20 , RCs per hospital/per year.

Strong

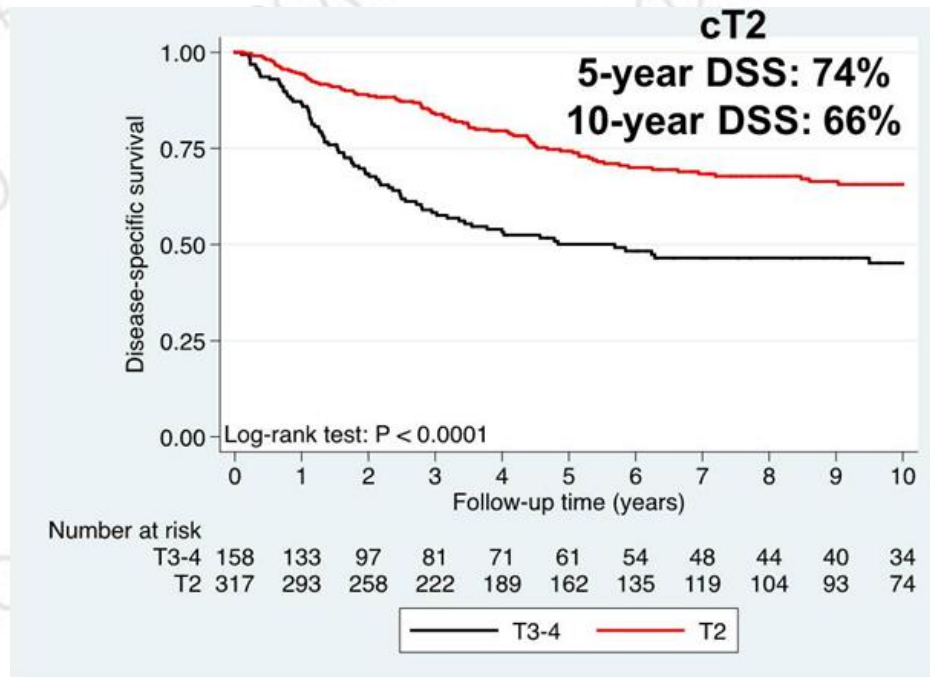
Prežívanie špecifické pre ochorenie



Universität Ulm
1986 – 2009
n= 1100
pT0 –T4apN0/N+

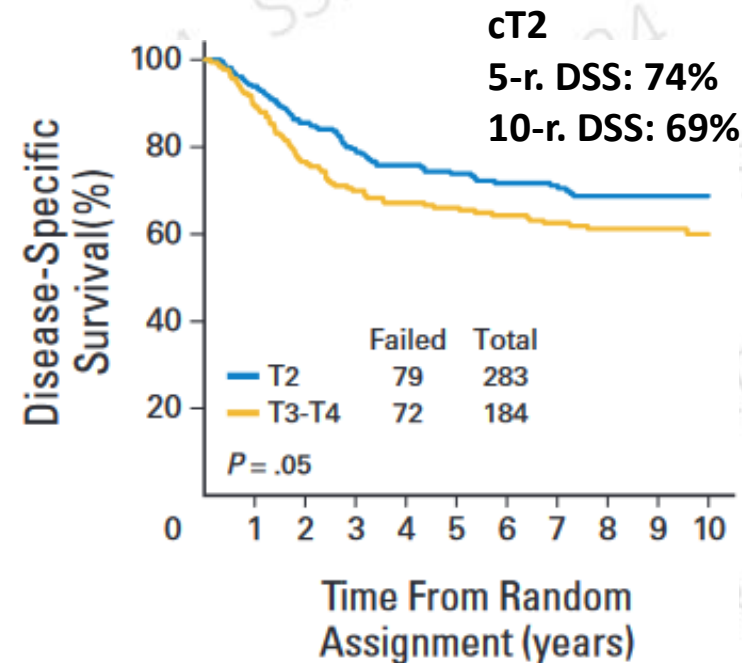
TMT Prežívanie špecifické pre ochorenie - DSS

Dlhodobé výsledky TMT sú porovnateľné s RC



Radikálna cystektómia:
MGH súbory 1986 – 2013
 $n = 475$
cT2 – T4, FU 7,2 r.

Giacalone et al. Eur Urol 2017



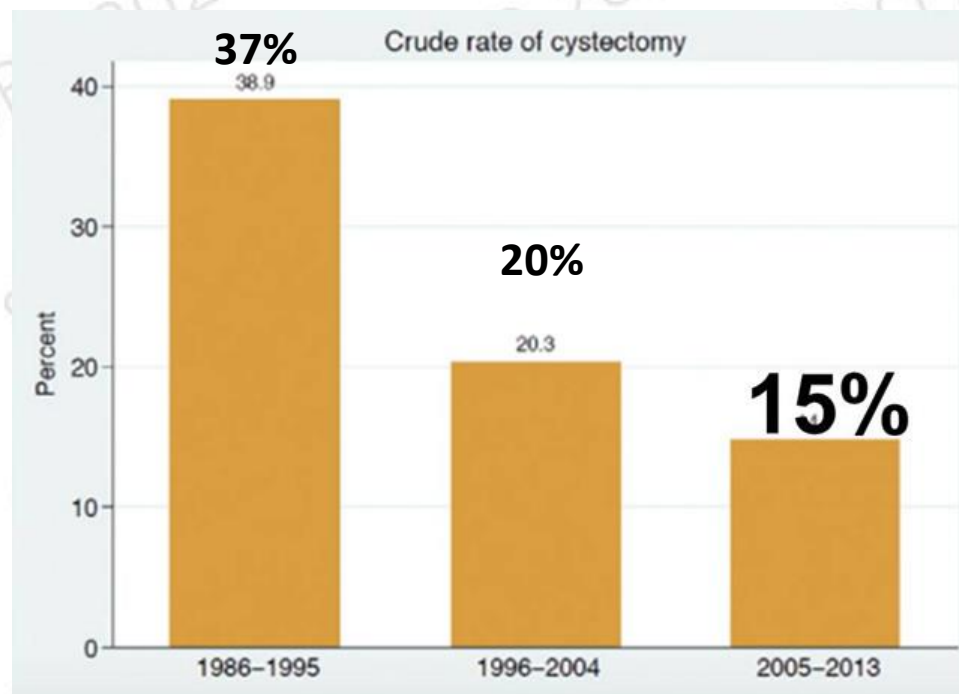
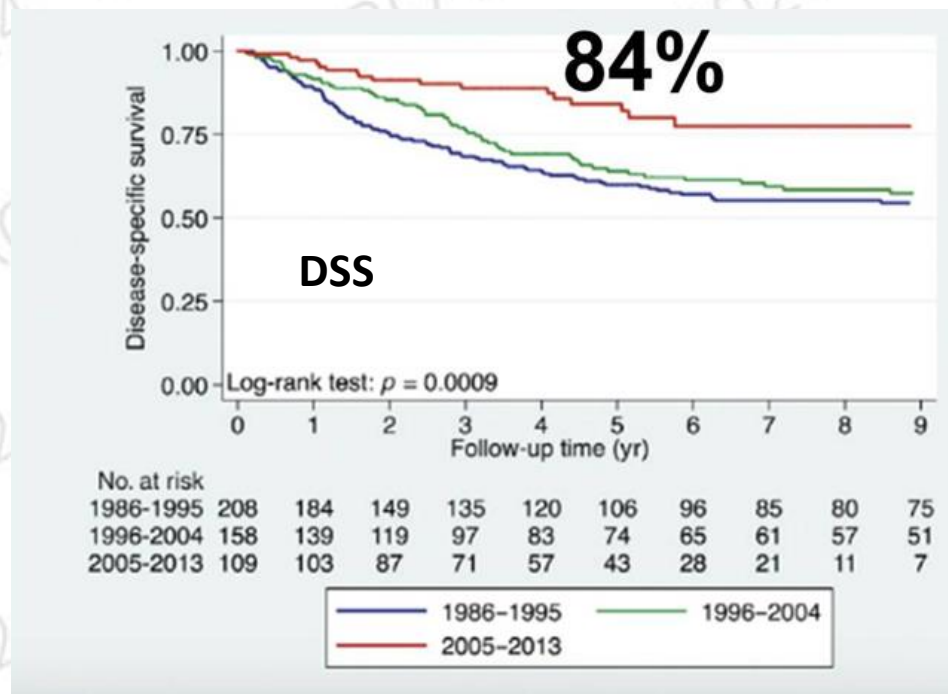
No. at risk	282	256	213	176	145	120	101	93	72	52	33
T2	282	256	213	176	145	120	101	93	72	52	33
T3-T4	184	154	125	105	96	84	77	67	43	31	24

Trojmodalitná liečba
Poolovaná analýza RTOG štúdií
 $n = 467$
cT2 – T4, FU 7,8 r.

Mak et al: JCO 2014

TMT súčasné výsledky 2005 – 2013 oproti starším

Podiel záchranných cystektómií





MGH súbory 1986 – 2013
n= 475
cT2 –T4, sledovanie 7,2 r.

Giacalone et al. Eur Urol 2017



Articles

Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis

Prof Alexandre R Zlotta MD ^{a b *}  , Leslie K Ballas
Katherine Lajkosz MSc ^{c †}, Cynthia Kuk MSc ^{a b}, Gus Mi
Andrea Mari MD ^l, Ethan Thio BA ^j, Prof Neil E Fleshner
Prof Michael A S Jewett MD ^b, Prof Robert G Bristow M
Alejandro Berlin MD ^d, Prof Srikala S Sridhar MD ^e, Anr
Matthew Wszolek MD ⁱ, Douglas M Dahl MD ⁱ...Prof Jas

Interpretation

This multi-institutional study provides the best evidence to date showing similar oncological outcomes between radical cystectomy and trimodality therapy for select patients with muscle-invasive bladder cancer. These results support that trimodality therapy, in the setting of multidisciplinary shared decision making, should be offered to all suitable candidates with muscle-invasive bladder cancer and not only to patients with significant comorbidities for whom surgery is not an option.

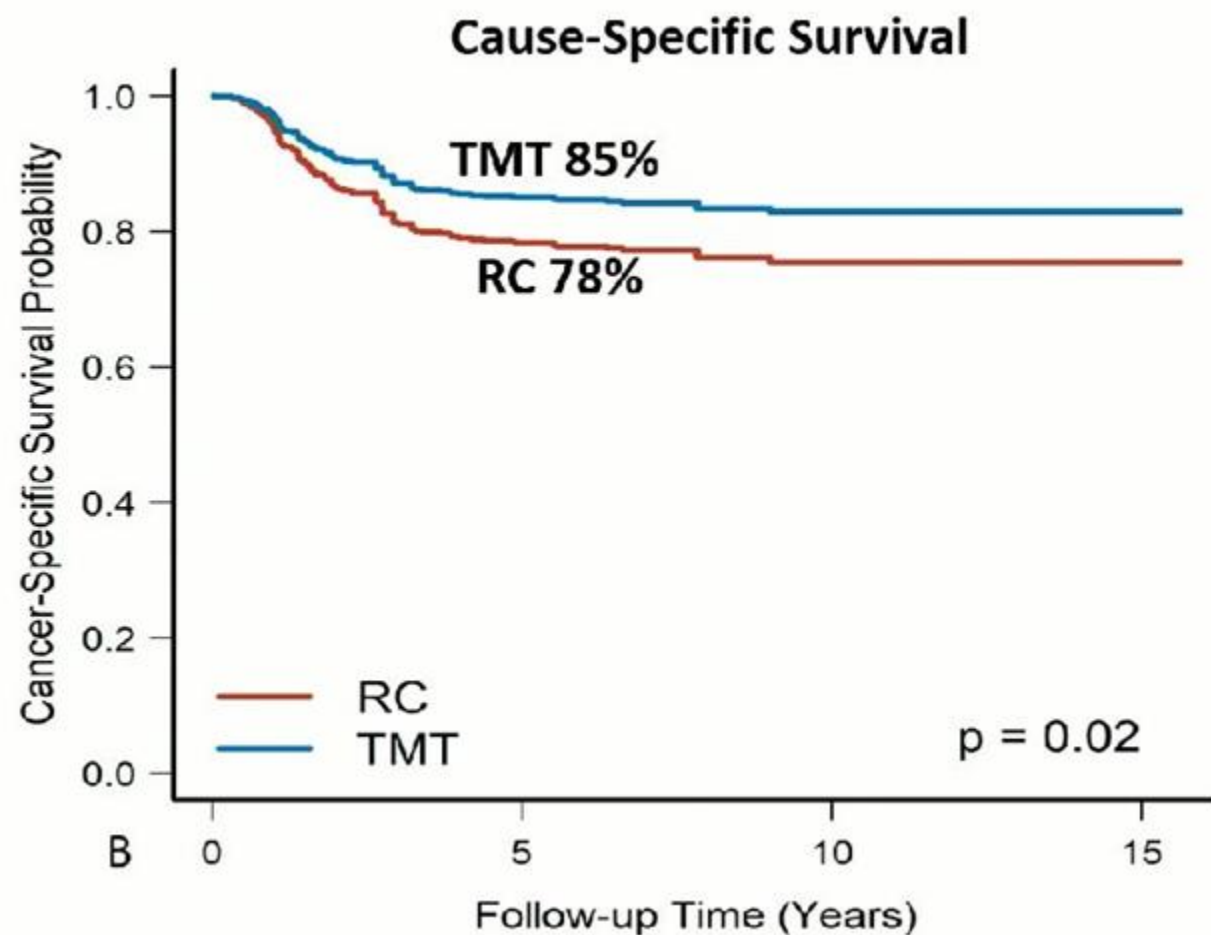
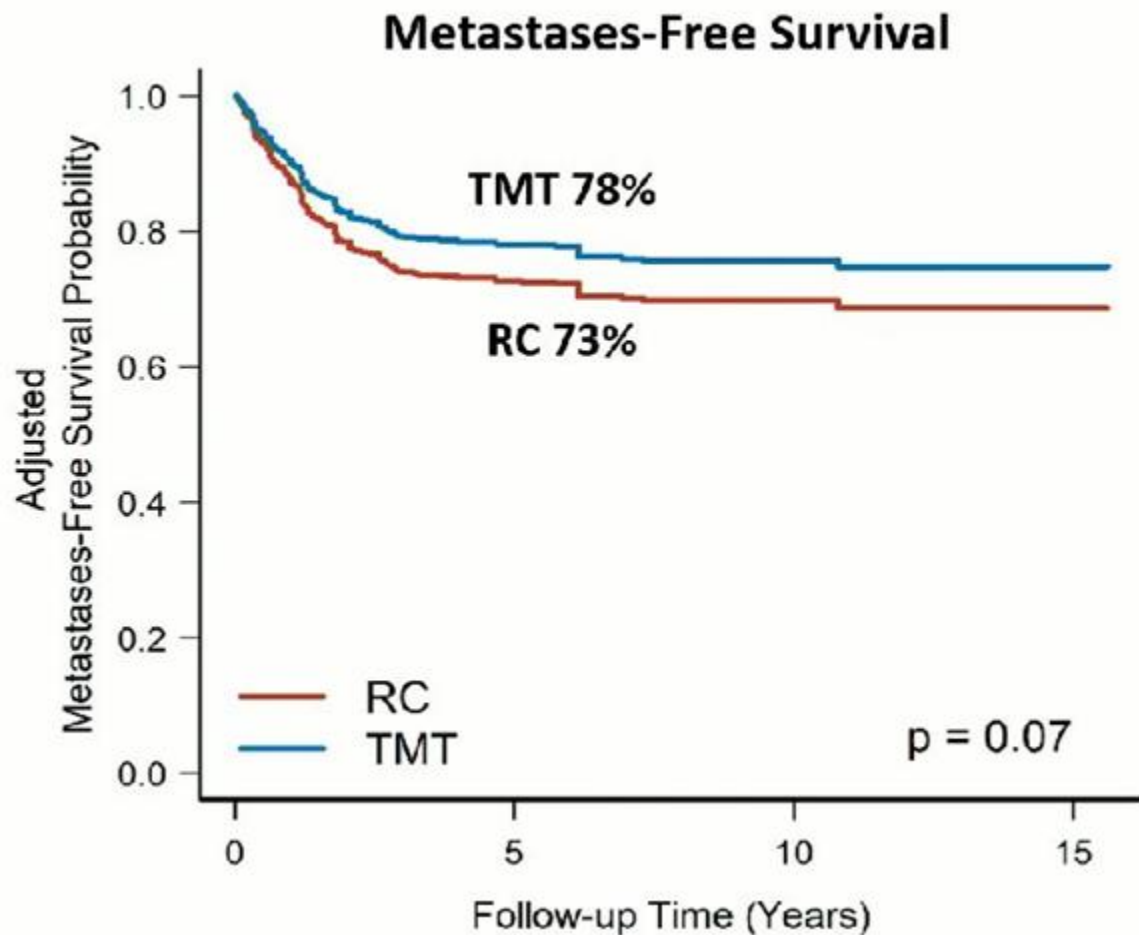
Radikálna cystektómia vs. TMT: porovnanie doposiaľ najväčšieho počtu pacientov (zhodných párov) Charakteristika pacientov

	Cystektómia (n=834)	TMT (n=282)
Medián veku	71,3 r.	71,6 r.
CIS	19,7%	20,9%
cT2	86,6%	90,4%
cT3/4	11,4%	9,6%
Hydronefróza	11,8%	9,6%
Neoadjuvantná chemo	60,4%	56,4%

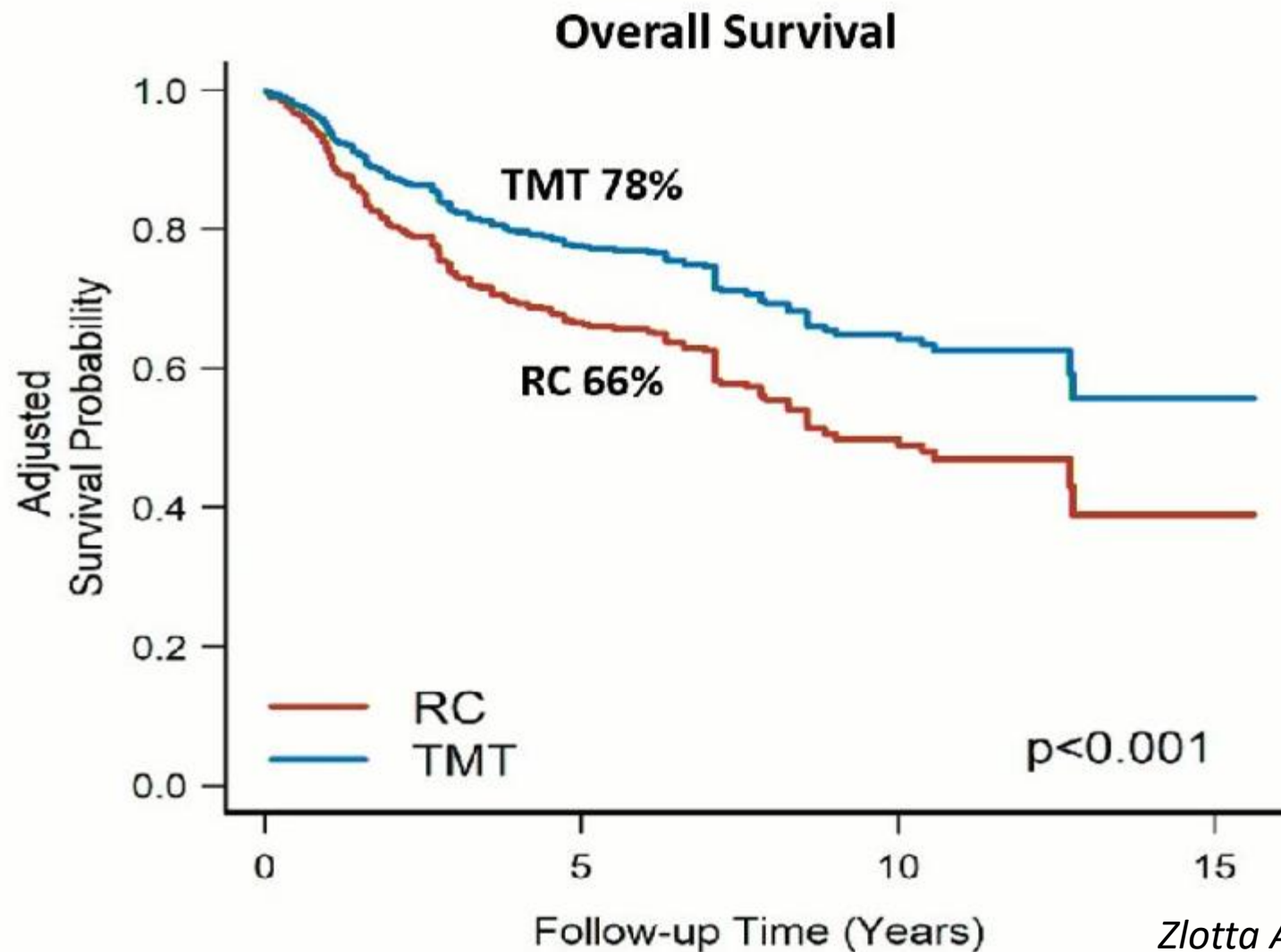
Výsledky

- Záchranná cystektómia bola vykonaná u 38 pacientov (13%) s TMT
- NMIBC pozorované u 57/278 (20,8%) TMT pacientov
- Finálne štádium skupiny 421 pacientov s vykonanou RC:
pT0 14%, pT1 7%, pT2 29%, pT3/4 42% a N+ 24%
- Perioperačná mortalita skupiny 421 pacientov s RC: 2,1%
- Medián počtu uzlín odstránených v skupine 421 pacientov s RC: 40

Výsledky: Prežívanie bez metastáz a prežívanie špecifické pre ochorenie

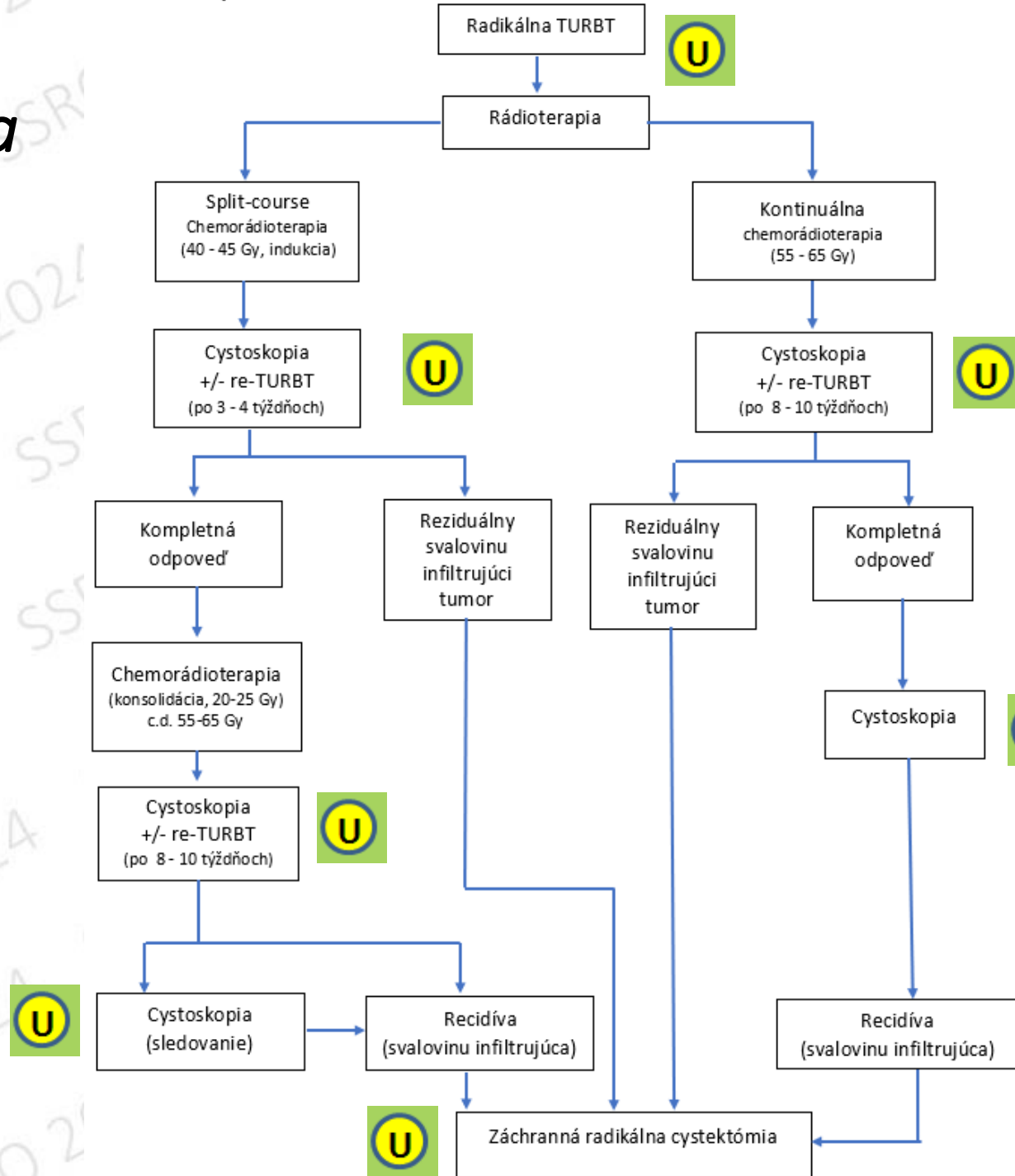


Výsledky: Celkové prežívanie



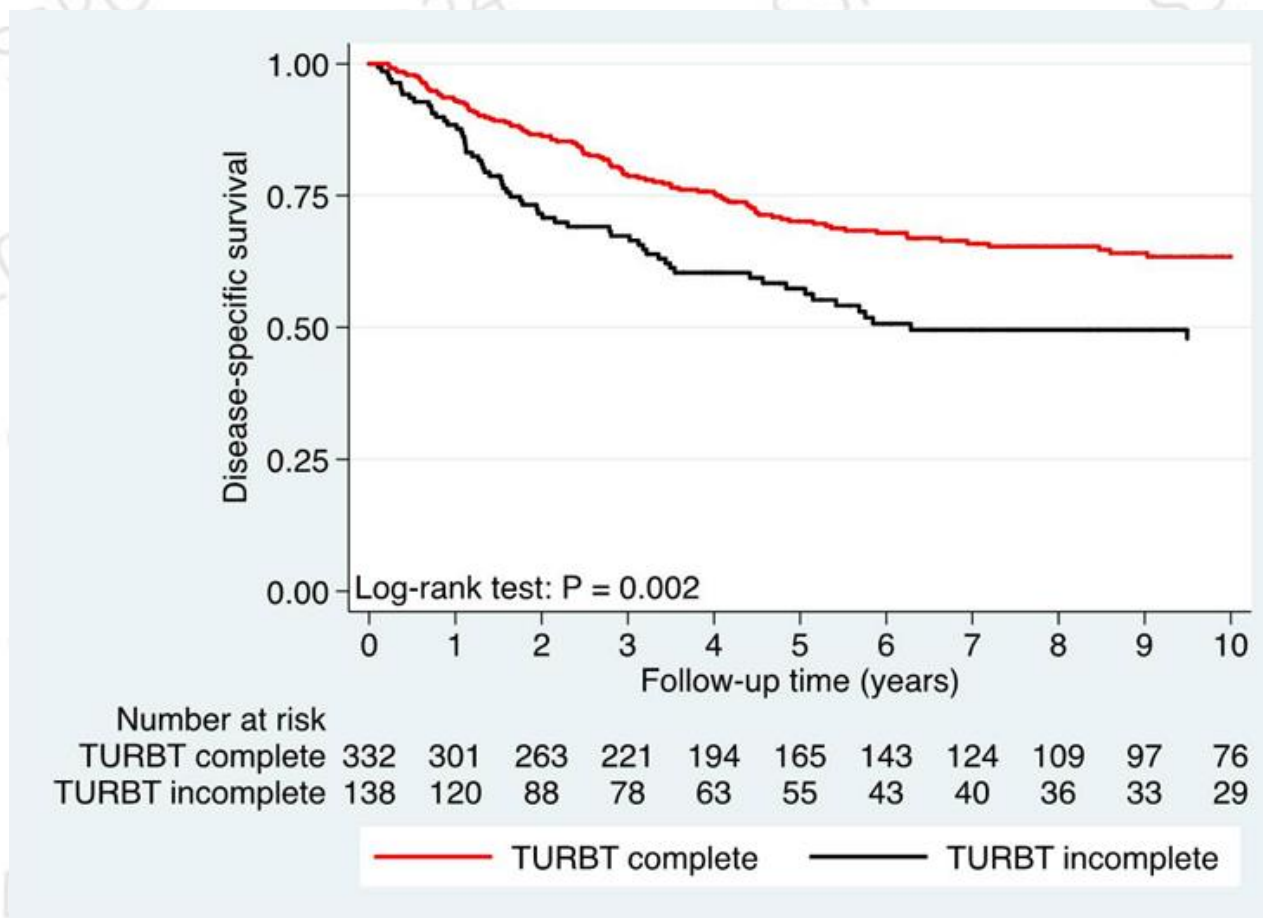
Zlotta AR et al. Lancet Oncol 2023

“Vynechanie urológa z liečby”





Dôležitosť maximálnej kompletnej TURBT

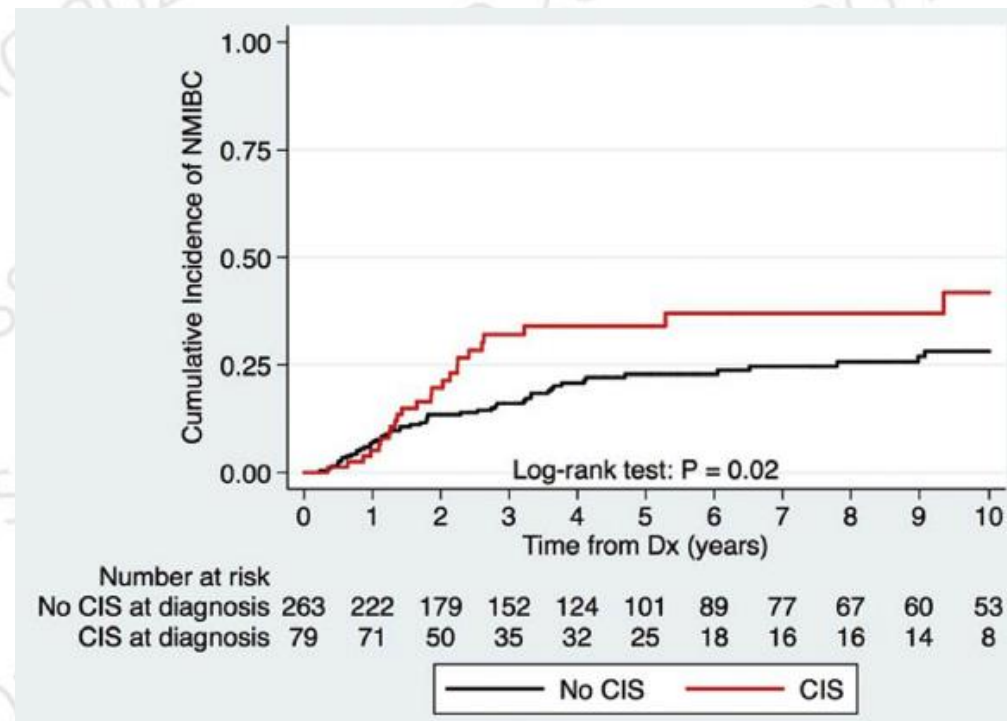


Prežívanie špecifické
pre ochorenie je vyššie
po kompletnej TURBT

Konzervatívna liečba svalovinu neinfiltrujúceho karcinómu močového mechúra po TMT

- 85/342 (25%) povrchová recidíva po TMT
 - Medián času do recidívy 1,8 r., niekedy 10 r.
 - Zhoršenie špecifického prežívania ale podobné celkové prežívanie oproti pacientom bez recidívy
- 60% bez recidívy po TURBT a BCG
 - adjuvantná intravezikálna BCG má priateľný profil toxicity a účinnosť

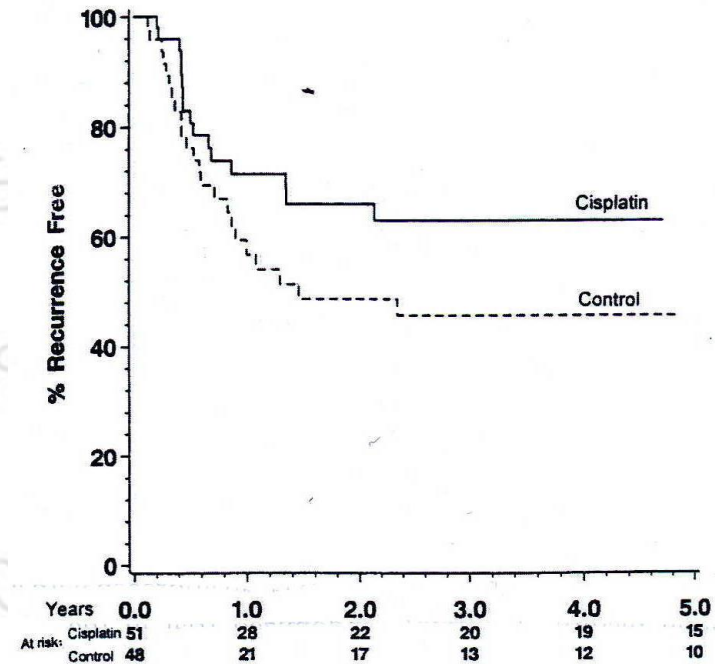
Kumulatívny výskyt NMIBC



Správne vybraní pacienti sa môžu vyhnúť bezprostrednej záchrannej cystektómii

“Tolerabilita liečby, ktorú je náročné podať”

- NCIC
- n = 99
- 3x cisplatina 100 mg/m²
- Celkové prežívanie a zachovanie mechúra: NS
- Lokálne recidívy:
30% CRT vs. 52% RT
p = 0,036



Coppin et al. JCO 1996

Cisplatina 100 mg/m² á 3 t.
nie je jedinou možnosťou konkomitantnej chemoterapie

- Cisplatina týždenne
- Mitomycín C + 5-FU alebo kapecitabín
- Gemcitabín (v nízkej dávke)
- Paclitaxel

Dlhodobá toxicita “*Funkcia mechúra nie je dobrá*”

1. Analýza neskorej toxicity v klinických štúdiách
2. Urodynamické štúdie
3. Dotazníky kvality života

Dlhodobá toxicita “*Funkcia mechúra nie je dobrá*”

1. Analýza neskorej toxicity v klinických štúdiách^{1,2,3}

- Neskorá GU a GI \geq G3 toxicita: 1 – 6%

2. Urodynamické štúdie⁴

- 15% urgencie
- 19% problémy s kontrolou močenia

3. Porovnanie kvality života TMT s RC⁵

- Mierne vyššia kvalita života po TMT
- Podobné skóre v oblasti močenia
- Mierne lepšia funkcia čriev
- **Významne lepšia QoL v sexuálnej oblasti**
- **Menej starostí v výzorom**
- **Menšie ovplyvnenie života nádorom alebo jeho liečbou**

¹Efstathiou et al. JCO 2009, ²James et al. NEJM 2012, ³Rödel et al. JCO 2002

⁴Zietman et al. JCO 2003, ⁵Mak et al. IJROBP 2016

“Výber pacientov je zložitý”

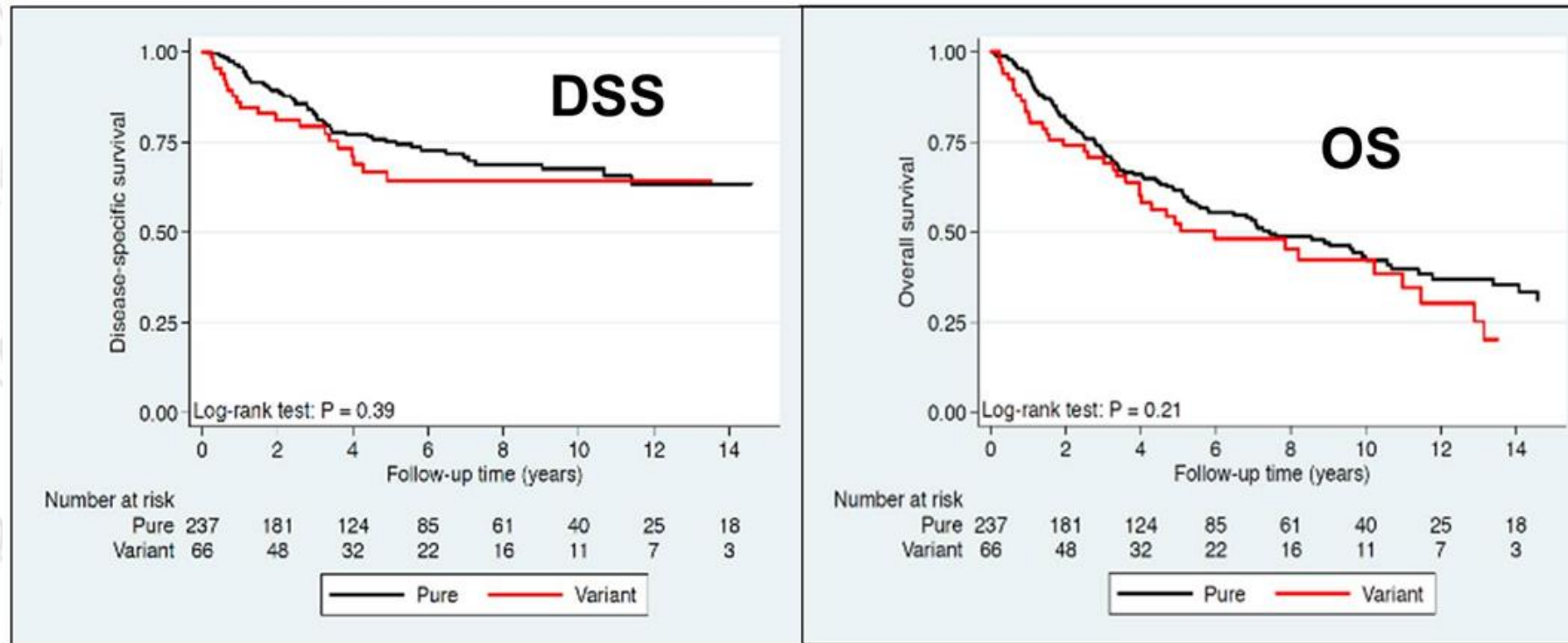
Ideálny pacient pre TMT

- cT2N0M0
- Unifokálny tumor
- Vizuálne kompletná TURBT
- Bez hydronefrózy
- Bez CIS
- Dobrá funkcia mechúra

Nie celkom ideálny pacient pre TMT

- cT3-cT4aN0M0
 - Difúzne multifokálne postihnutie
 - Nekompletná TURBT
 - Prítomnosť hydronefrózy
 - Prítomnosť CIS
 - Malá kapacita mechúra a závažné LUTS
-

Histologické varianty a TMT



N = 303

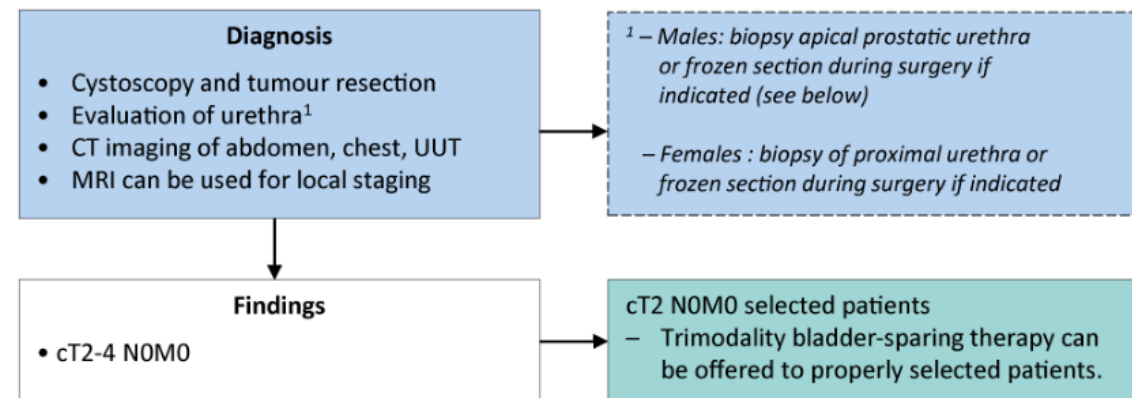
78% čistý uroteliálny vs. 22% variantný typ

- skvamózna diferenciácia
- glandulárna diferenciácia
- iné formy

Krasnow et al. Eur Urol 2016

EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas, E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, A.G. van der Heijden (Vice-chair), A. Lorch, P. Mariappan, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, Y. Neuzillet, V. Panebianco, M. Rink (Vice-chair), M. Rouanne, G.N. Thalmann
 Patient Advocates: J. Redlef, S. Sæbjørnse
 Guidelines Associates: M. Kailavasan, A. Martin, L.S. Mertens
 Guidelines Office: E-J. Smith, H. A



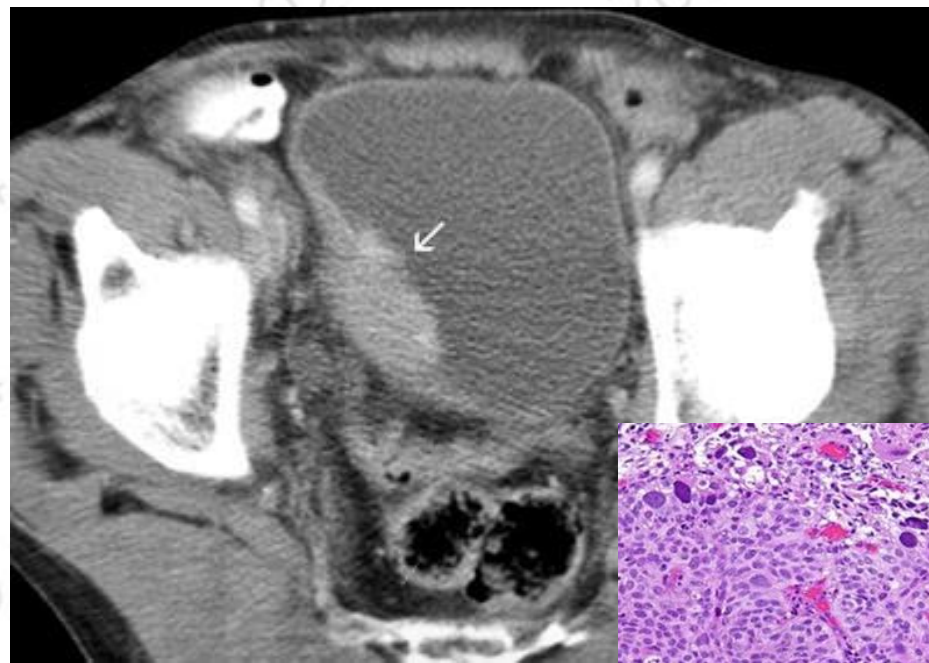
Recommendations	Strength rating
Offer surgical intervention or trimodality bladder-preserving treatments (TMT) to appropriate candidates as primary curative therapeutic approaches since they are more effective than radiotherapy alone.	Strong
Advise patients who are candidates for TMT in a multidisciplinary setting including urologists, medical oncologists and radiation oncologists concerning the benefits and harms of TMT.	Strong
Offer TMT as an alternative to selected, well-informed and compliant patients, especially for whom radical cystectomy is not an option or not acceptable.	Strong
Advise patients who are candidates for TMT that life-long bladder monitoring is essential.	Strong

Sporné oblasti a ďalší výskum

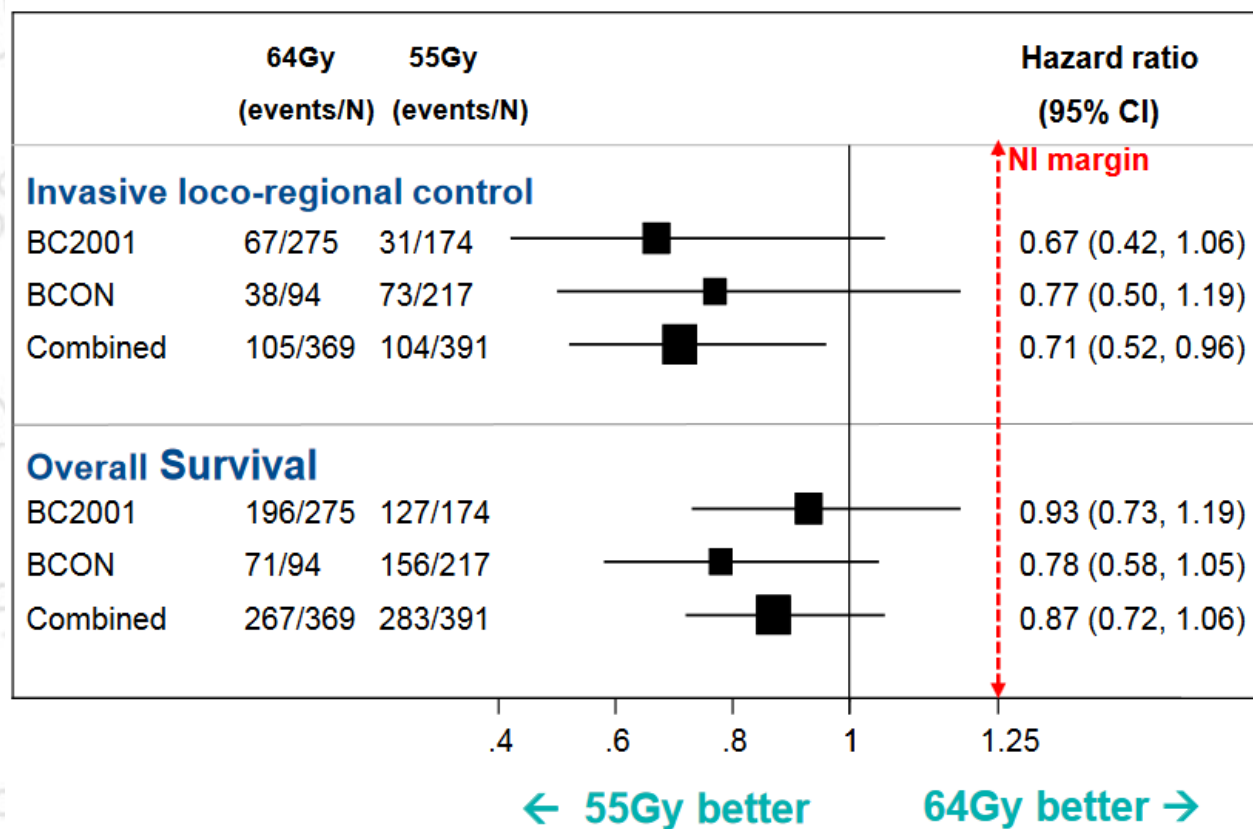
- RT:
 - Ožarovanie celého alebo časti mechúra
 - Ožarovanie panvových lymfatických uzlín
- Neoadjuvantná/adjuvantná chemoterapia
- Frakcionácia rádioterapie
- Adaptívne plánovanie
- Molekulové biomarkery: selekcia pre TMT, tekutá biopsia po TMT
- Nové stratégie: imunoterapia

66 r. muž bez významnej komorbidity

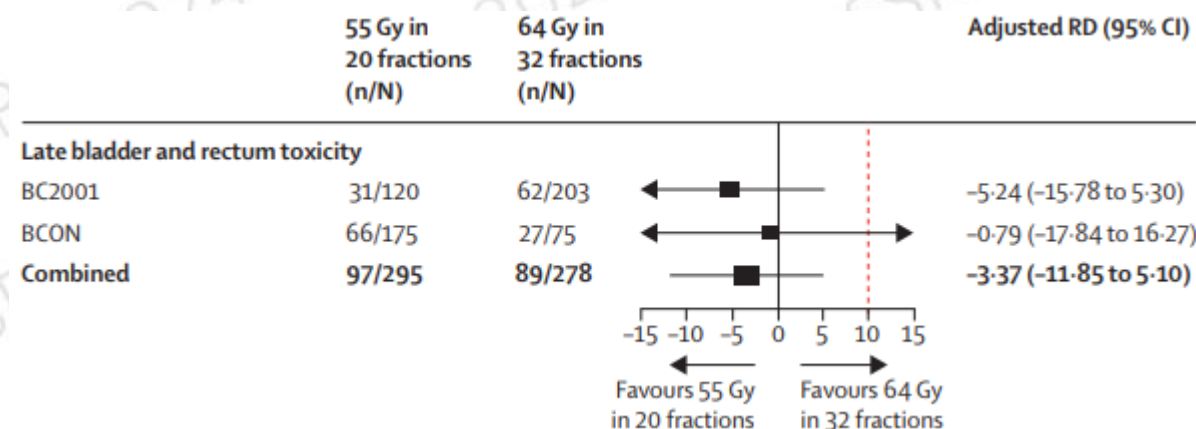
- vyšetrený pre hematúriu
- CT sken: 3,8 cm tumor, pravá bočná stena
- cT2, biopsie bez Tis
- Bez pelvickej LAP
- Bez hydronefrózy
- Renálne parametre v norme
- TURBT: kompletne makroskopické odstránenie
- Urotelový karcinóm G3 variant so skvamóznou diferenciáciou



Hypofrakcionácia vs. konvenčná frakcionácia karcinómu močového mechúra



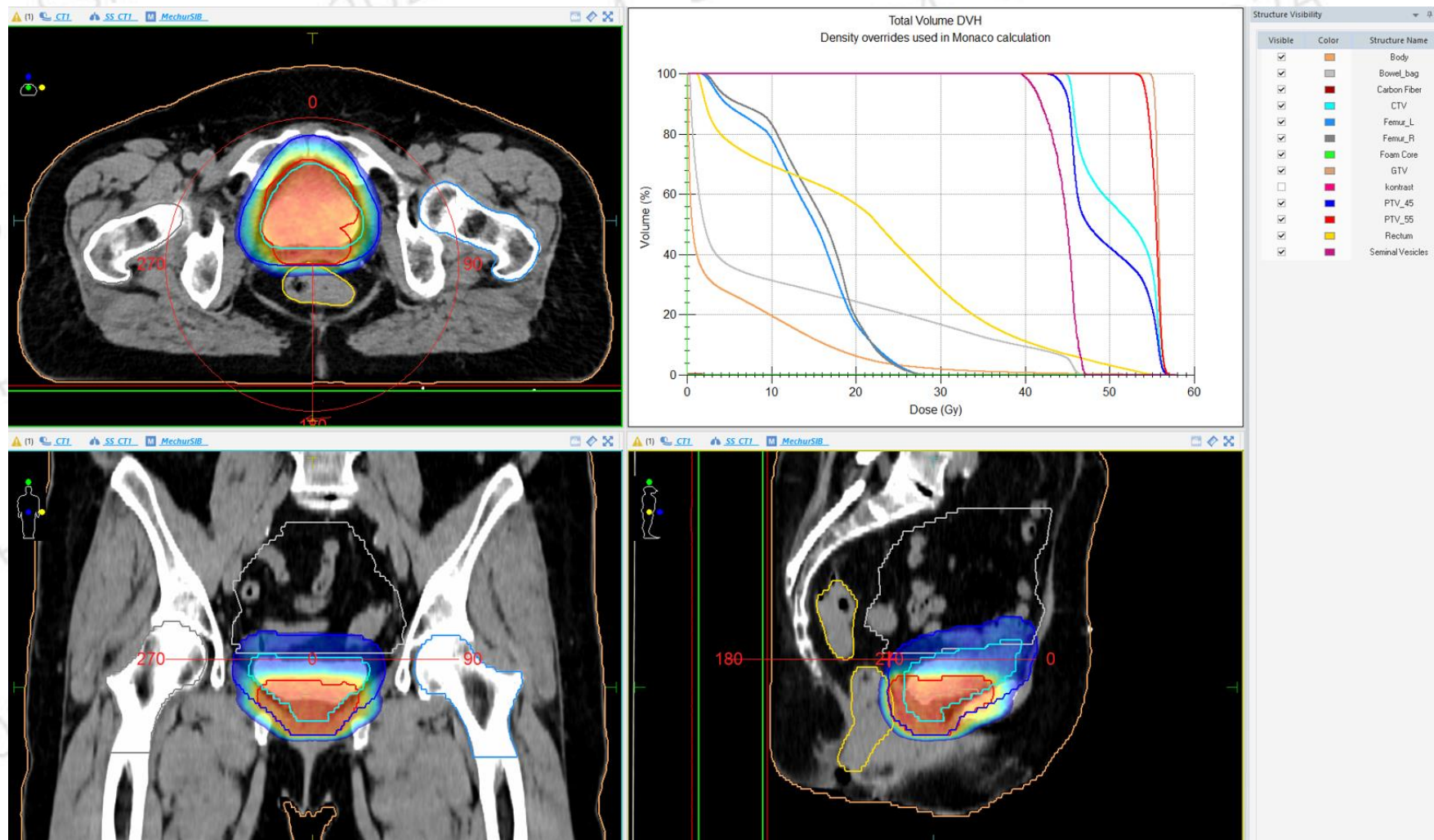
Late bladder and rectum toxicity



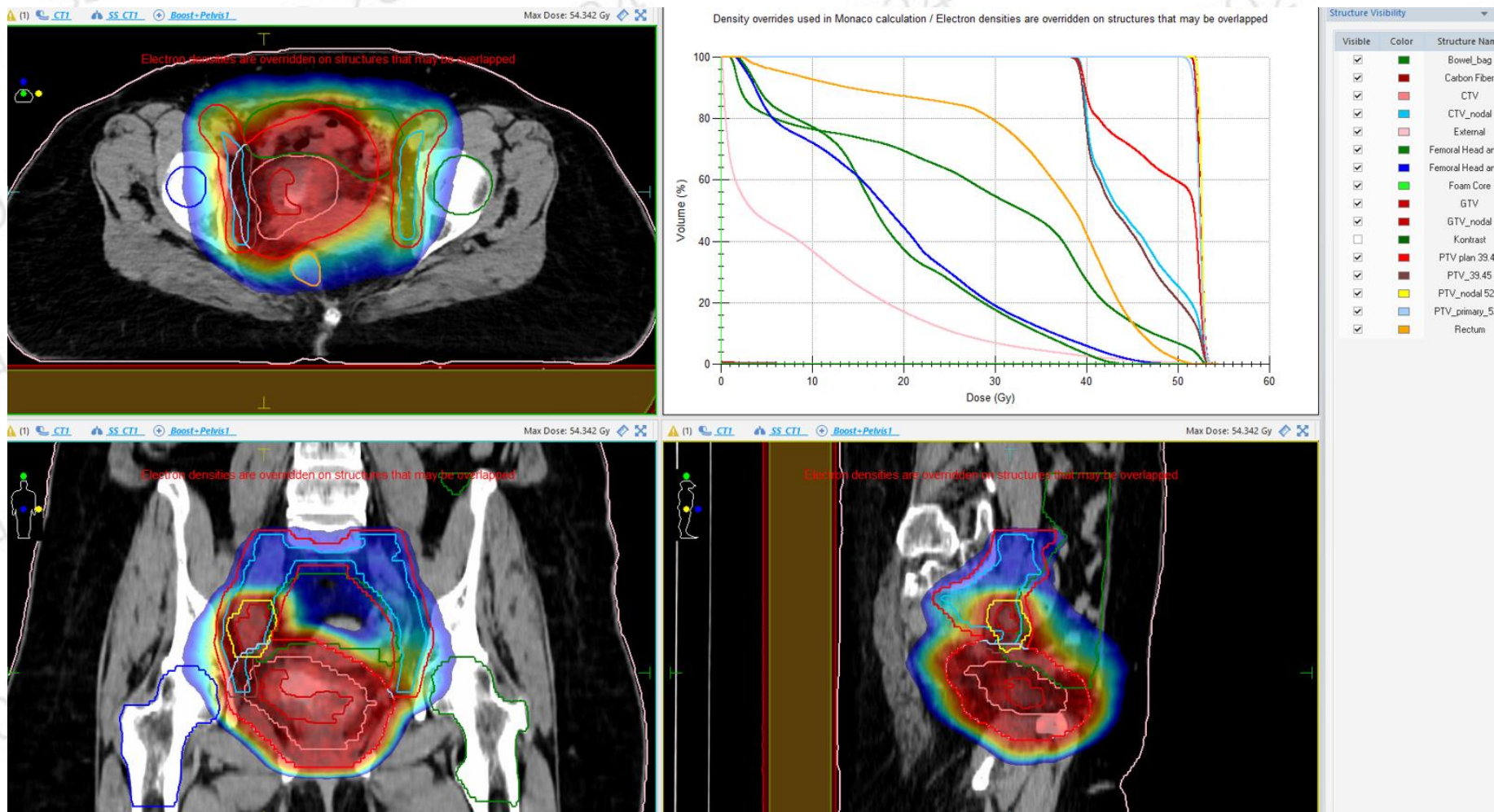
55 Gy benefit pozorovateľný aj pri samostatnej RT: HR 0,72 (CI 0,49 – 1,05)

Choudhury et al. Lancet Oncol 2021

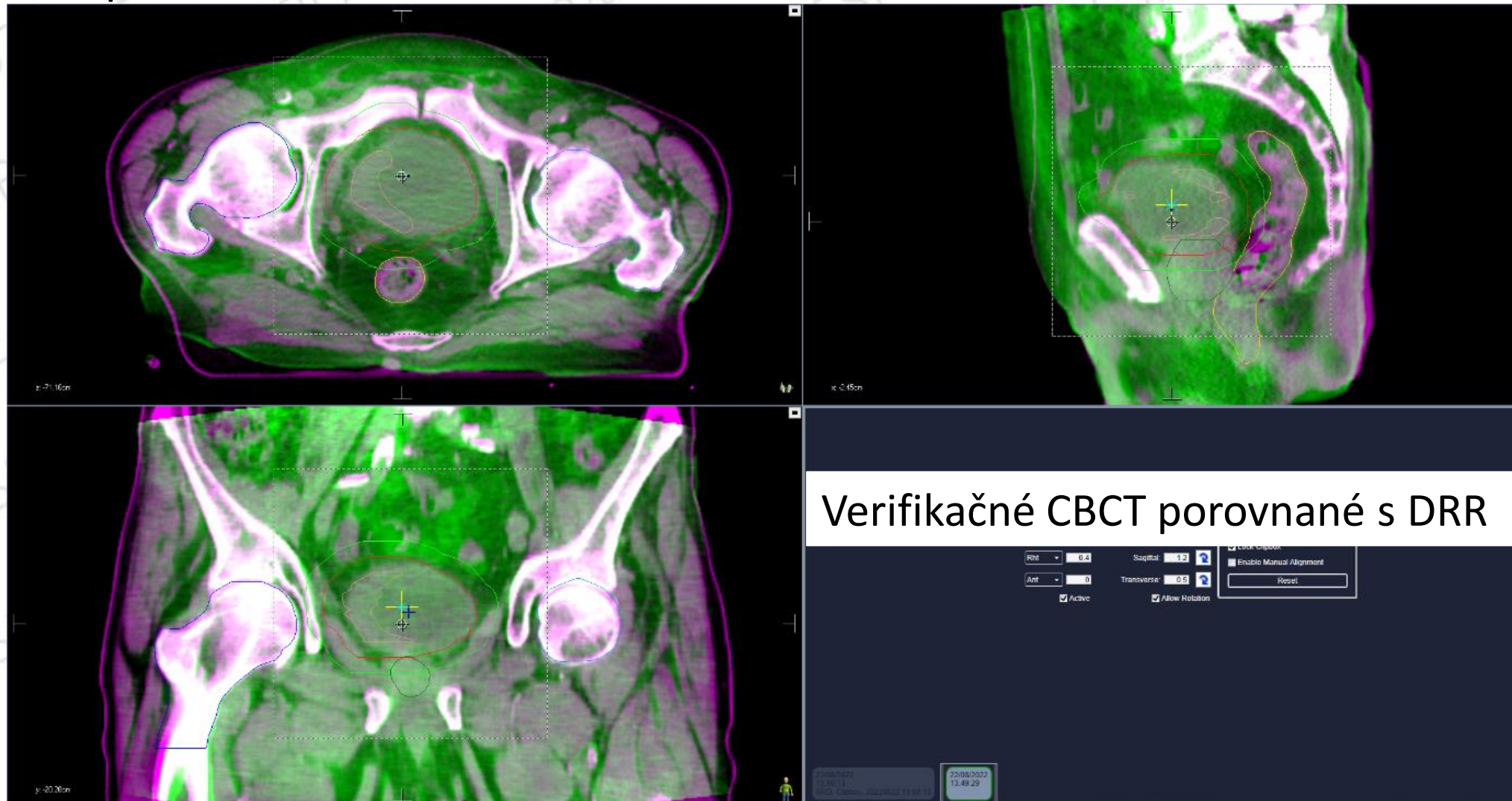
Plán RT celého mechúra 45 Gy a zjavného tumoru 55 Gy v 20 frakciách



Plán RT: celý mechúr a iliacká LAP vpravo 52,5 Gy
a profylakticky panvové uzliny 42,45 Gy v 20 frakciách



Nastavenie polohy pacienta a kontrola tvaru a polohy mechúra pred ožiarením priestor pre adaptívnu IGRT



Nechirurgická trojmodalitná liečba zachovávajúca mechúr v roku 2024

- Prežívanie ako pri RC v súčasnej dobe pri správnej indikácii
- ~80% pacientov má zachovaný mechúr s dobrou kvalitou života
- Úloha urológa a jeho intervencií zostáva rozhodujúca
- Podporená odporúčaniami
- Multidisciplinárny prístup a informované rozhodnutie pacientom