

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	13
		Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu močového měchýře			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Urologická klinika			
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Josef Košina		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinom močového měchýře, močovodu a ledvinné pánvičky. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především Klinika onkologie a radioterapie, Urologická klinika, Fingerlandův ústav patologie, Radiologická klinika a další pracoviště FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika, staging: Urologická klinika

Chirurgická léčba: Urologická klinika

Intravesikální léčba: BCG vakcína – Urologická klinika, Mitomycin – Klinika onkologie a radioterapie

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování: Urologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie

III. Staging onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018). pTNM odpovídá cTNM

T – Primární nádor

- TX primární nádor nelze hodnotit
- T0 bez známek primárního nádoru
- Ta neinvazivní papilární karcinom
- Tis karcinom in situ (plochý nádor)
- T1 nádor postihuje subepiteliální vazivo
- T2 nádor postihuje svalovinu
 - T2a nádor postihuje povrchovou svalovinu (vnitřní polovinu tloušťky)
 - T2b nádor postihuje povrchovou svalovinu (zevní polovinu tloušťky)
- T3 nádor postihuje perivesikální tkáň:
 - T3a mikroskopicky
 - T3b makroskopicky (extravesikální masy)
- T4 nádor postihuje některou z následujících struktur: stroma prostaty, semenné váčky, dělohu, pochvu, stěnu pánevní, stěnu břišní
 - T4a nádor postihuje stroma prostaty, semenné váčky, dělohu nebo pochvu
 - T4b nádor postihuje stěnu pánevní nebo stěnu břišní

N – Regionální mízní uzliny

- N1 metastáza v 1 mízní uzlině malé pánve (hypogastrické, obturátorové, zevní ilické nebo presakrální)
- N2 metastázy ve vícečetných mízních uzlinách malé pánve (hypogastrických, obturátorových, zevních ilických nebo presakrálních)
- N3 metastáza ve společné ilické mízní uzlině (uzlinách)

Regionální mízní uzliny: uzliny v malé pánvi, pánevní uzliny pod bifurkací aa. iliacaе communes. Lateralita klasifikaci N neovlivňuje

M – Vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

M1a vzdálené metastázy v neregionálních mízních uzlinách

M1b jiné vzdálené metastázy

Rozdělení do klinických stádií

Stádium 0a	Ta	N0	M0
Stádium 0is	Tis	N0	M0
Stádium I	T1	N0	M0
Stádium II	T2a, T2b	N0	M0
Stádium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stádium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stádium IVA	T4b	N0	M0
	jakékoli T	jakékoli N	M1a
Stádium IVB	Jakékoli T	jakékoli N	M1b

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

Neinvazivní karcinom:

- Cystoskopie a vyšetření vývodných močových cest
- Histologická verifikace
- Krevní obraz, biochemické vyšetření cílené na renální funkce
- UZ ledvin a moč. měchýře
- Bimanuální palpce v narkóze

Invazivní karcinom:

- Cystoskopie a vyšetření vývodných močových cest
- Histologická verifikace
- Bimanuální palpce v narkóze
- CT hrudníku a břicha
- Krevní obraz, biochemické vyšetření
- Scintigrafie skeletu (pokud zvýšená alkalická fosfatáza nebo pokud příznaky)

Další fakultativní vyšetření:

- Další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatočních vyšetření či symptomů nemocného, PET/CT trupu může nahradit scintigrafii skeletu a CT hrudníku a břicha

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Uroteliální papilokarcinom (karcinom z přechodního epitelu) se vyskytuje v 90 % nádorových lézí močového měchýře. Ostatní histologické typy se vyskytují vzácně, proto se u nich léčba stanovuje individuálně.

Léčba neinvazivního karcinomu spočívá ve snížení rekurence či progresu onemocnění do pokročilejšího stadia, léčba invazivního karcinomu spočívá v odstranění močového měchýře či močový měchýř záchovném postupu.

V. Postup léčby dle stadií

Nádory neinvadující do svaloviny (povrchové)

Parametr	Rekurence	Progrese
Počet nádorů nalezených během cystoskopie		
Jeden	0	0
2 až 7	3	3
> 8	6	3
Velikost tumoru (průměr)		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
Předchozí četnost recidiv		
Primozáchyt	0	0
< 1 recidiva/rok	2	2
> 1 recidiva/rok	4	2
T-kategorie tumoru		
Ta	0	0
T1	1	4
Souběžný CIS		
Ne	0	0
Ano	1	6
Grading		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Celkové skóre	0-17	0-23

Riziková skupina	Charakteristiky
Low-risk tumory	Primozáchyt, solitární, TaG1 (PUNLMP, LG*), < 3 cm, non-CIS (všechny podmínky musí být splněny)
Intermediate-risk tumory	Tumory mezi kategoriemi low-risk a high-risk
High-risk tumory	Cokoli z následujících: <ul style="list-style-type: none"> • T1 • G3 (High-grade) • Carcinoma in situ (CIS) • Mnohočetné, rekurentní, větší než > 3 cm, TaG1G2 /LG tumory (všechny podmínky musí být splněny)

Stratifikační parametry k výpočtu skóre pravděpodobnosti progresu a recidivy neinvazivního urotelialního karcinomu a stratifikace do rizikových skupin (EORTC Genito-Urinary Cancer Group, EAU 11/2018, www.uroweb.org).

Stadium 0a

- Ta low-risk → sledování nebo jednorázová aplikace mitomycinu (do 24 hodin po výkonu)
- Jednorázová instilace chemoterapie je vhodná pouze pro pacienty s četností přechozích recidiv menší nebo rovné jedné recidivě za rok a pro ty, kteří měli EORTC skóre rekurence <5 (lze o ni uvažovat i u primárně zachycených intermediate-risk tumorů splňujících podmínku skóre rekurence <5).
- Ta high-risk → reTURB (zejména při absenci svaloviny) → intravezikální terapie (preferenčně BCG) nebo sledování

Stadium 0is

- Tis → intravezikální terapie (BCG)

Stadium I

- T1 → (pokud reziduální choroba reTURB) intravezikální terapie BCG → v případě selhání léčby
- BCG vakcínou → cystektomie

Recidiva po léčbě (Ta, T1, Tis)

- Individuální postup, který se stanovuje v rámci multioborového týmu (Urologický kabinet).

Nádory invadující do svaloviny

Stadium II a III

- Neoadjuvantní chemoterapie → restaging (CT trupu + cystoskopie) → za 6-8 týdnů radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií
- Parciální cystektomie – přísně vybraní pacienti se solitární lézí T2N0 (ev. s neoadjuvantní chemoterapií)
- Maximální TURT a radikální chemoradioterapie
- Primární cystektomie s pánevní lymfadenektomií → adjuvantní chemoterapie

Pozn. volba radikálního postupu vždy s ohledem na výkonnostní stav pacienta, komorbidity, přání pacienta. Chemoterapie na bázi cisplatiny dle aktuálních ledvinných funkcí.

Stadium IV

- Neoadjuvantní chemoterapie → restaging (CT trupu + cystoskopie) → dle výsledků se v rámci multioborového týmu se rozhodne o následné cystektomii s pánevní lymfadenektomií nebo radikální chemoradioterapii (T4bN0M0) nebo přehodnocení terapeutického přístupu (paliativní léčba)
- Primární radikální chemoradioterapie
- Paliativní chemoterapie (M1)
- Paliativní radioterapie

Pozn. volba radikálního postupu i paliativní chemoterapie vždy s ohledem na výkonnostní stav pacienta a komorbidity

VI. Chirurgie

- Transuretrální resekce pro papilární útvar – resekce tumoru včetně svaloviny, reTUR s odstupem 6 týdnů v případě nekompletní resekce, absence svaloviny u high grade, multifokálních lézí, T1 tumoru
- Transuretrální resekce pro suspektní Tis – multiplikovaná biopsie, ke zvažení biopsie z prostatické uretry
- Transuretrální resekce pro přisedlý útvar – reTUR s odstupem 6 týdnů v případě absence svaloviny u high grade, T1 tumoru

- Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií: u mužů cystoprostatektomie, u žen bývá včetně hysterektomie. Ortotopické či heterotopická derivace, relativní kontraindikace ortotopické je Tis a postižení prostatické uretry.
- Po neoadjuvantní chemoterapii je doporučením provést cystektomii s pánevní lymfadenektomií do 6-8 týdnů.

VII. Léčba relapsu onemocnění

Viz recidiva po léčbě a systémová chemoterapie.

VIII. Režimy chemoterapie:

Imunoterapie BCG vakcínou v gesci Urologické kliniky.

Intravesikální a intravenózní podání chemoterapie v gesci Kliniky onkologie a radioterapie.

Intravesikální léčba

Jednorázová perioperační instilace chemoterapie

- Mitomycin 40 mg intravezikálně do 24 hodin po TUR-T (neaplikovat v případě rozsáhlé resekce či suspektní preforace)

Opakovaná intravesikální instilace chemoterapie

- Zahájena do 4 týdnů po resekci
- Mitomycin 40 mg intravezikálně jednou týdně 8 týdnů, dále jednou měsíčně po dobu dalších 10 měsíců

Imunoterapie BCG vakcínou

- Indukční fáze: 6 instilací v týdenních intervalech
- Udržovací fáze: 3 instilace v týdenních intervalech vždy ve 3, 6, 12 měsících
- Fakultativně dále 3 instilace v týdenních intervalech vždy a 6 měsíců do celkové doby 3 let

Systémová chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie:

- Kombinované režimy na bázi cisplatiny
- cisplatinu v rámci neoadjuvantního podání nelze nahrazovat carboplatinou!
- V případě zhoršených renálních funkcí se doporučuje rozložit dávku cisplatiny do dvou dnů (D1 a D2 nebo D1 a D8 35mg/m²)

- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny
cisplatina 70 mg/m² D2
gemcitabine 1000 mg/m² D1+8

- Dose Dense MVAC – 3 až 4 cykly s podporou růstovými faktory (alternativní režim), interval 2 týdny
methotrexat 30 mg/m² D1
vinblastin 3 mg/m² D2
doxorubicin 30 mg/m² D2
cisplatina 70 mg/m² D2

Adjuvantní chemoterapie:

- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny
cisplatina 70 mg/m² D2
gemcitabine 1000 mg/m² D1+8

V odůvodněných případech lze nahradit cisplatinu karboplatinou, nejedná se však o rovnocenný režim.

- Dose Dense MVAC – 3 až 4 cykly s podporou růstovými faktory (alternativní režim), interval 2 týdny
methotrexat 30 mg/m² D1
vinblastin 3 mg/m² D2
doxorubicin 30 mg/m² D2
cisplatina 70 mg/m² D2

Paliativní chemoterapie:

1.linie

- cisplatina/gemcitabine 6 cyklů, interval 3 týdny
cisplatina 70 mg/m² D2
gemcitabine 1000 mg/m² D1+8

- karboplatina/gemcitabine, interval 3 týdny
karboplatina AUC 5-6 D1
gemcitabin 1000 mg/m² D1+8
- atezolizumab v monoterapii
- u pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 ≥ 5 (k 1.6.2020 bez úhrady ze ZP)
- pembrolizumab v monoterapii
- u pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score, CPS) ≥1 (k 1.6.2020 bez úhrady ze ZP)

2. linie

- gemcitabine 1000 mg/m², D1+8+15, interval 4 týdny
- vinflunin, 280-320 mg/m², D1, interval 3 týdny
- paklitaxel/karboplatina, interval 3-4 týdny
paklitaxel 175 mg/m² D1
karboplatina AUC 5-6 D1
- paklitaxel/cisplatinou, interval 3 týdny
paklitaxel 135 mg/m² D1
cisplatinou 70 mg/m² D1
- atezolizumab monoterapie
- po předchozí chemoterapii obsahující platinu (k 1.6.2020 bez úhrady ZP)
- nivolumab monoterapie
- po předchozí chemoterapii obsahující platinu (k 1.6.2020 bez úhrady ZP)
- pembrolizumab monoterapie
- po předchozí chemoterapii obsahující platinu (k 1.6.2020 bez úhrady ZP)

Konkomitantní chemoterapie

Cisplatinou 40 mg/m² 1x týdně během radioterapie

IX. Aplikace radioterapie

Příprava ozařovacího plánu v trojrozměrném plánovacím systému na základě CT obrazu, lokalizace a simulace se provádí na CT simulátoru.

Cílové objemy, dávka a frakcionace:

Zakresluje do Structure Set „bladder“

GTVT	primární nádor
GTVN	nádorová lymfadenopatie
CTV1	močový měchýř + 10 mm, proximální 2 cm uretry (u muže celá prostata),
CTV2	uzliny – pánevní, vnitřní a zevní ilické (event. distální společné ilické či paraaortální)
CTV boost	primární nádor + 10 mm
PTV1	CTV1 + 10 mm
PTV2	CTV2 + 5 mm
PTV	PTV1 + PTV2
PTV boost	CTV boost + 10 mm
PTV	45 Gy, 1.8 Gy na frakci, 5 frakcí týdně
PTV boost	21.6 Gy, 1.8 Gy na frakci, 5 frakcí týdně (sekvenční boost, zmenšení polí)

Cílem plánování radioterapie je pokrytí $\geq 95\%$ objemu PTV $\geq 95\%$ předepsané dávky

Kritické orgány:

Klinický protokol pro zevní radioterapii močového měchýře

Plan Objective Details

Primary	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV	Mean dose	is	1.800	45.000
	PTV	At most	0 % receives more than	1.920	48.000
	L kidney	Mean dose	is less than	0.560	14.000
	R kidney	Mean dose	is less than	0.560	14.000
	Spinal Cord	At most	0 % receives more than	1.600	40.000
	SC + lem 5mm	At most	0 % receives more than	1.800	45.000

Plan Measure Details

Structure	Measure	Criterion	Target Value
PTV	D95.00 [% of dose]	is more than	95.00
Intestine	V40.00Gy [cm ³]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm ³]	is less than	195.00
Rectum	V45.00Gy [% of volume]	is less than	50.00
Bones	V10.00Gy [% of volume]	is less than	90.00
Bones	V20.00Gy [% of volume]	is less than	75.00
femoral heads	V30.00Gy [% of volume]	is less than	33.00

Technika plánování a radioterapie

Poloha a imobilizace

Poloha na zádech, ruce na prsou, podložka pod hlavu, podložka pod nohy, náplň močového měchýře individuálně dle indikace radioterapeuta. Standardně se však v rámci plánování PTV (celá pánev) provádí souběžně CT s naplněným a následně vyprázdněným močovým měchýřem. Boost plánujeme do nového CT (náplň měchýře dle lokalizace tumoru), které se zhotoví při ukončení radioterapie celé pánve.

Plánovací CT

L3/4 – 6 cm pod hrboly sedací, rekonstrukce řezů 3 mm

Ozařování

Zdroj záření lineární urychlovač, fotony 6 MV, popřípadě fotony 18 MV, technika IMRT (VMAT)

Verifikace: keV zobrazení a nastavování na skelet pánve denně v rámci radioterapie pánve, boost se nastavuje pomocí CBCT denně.

X. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

Ta low-risk:

- cystoskopie po 3 měsících, dále interval dle nálezu

Ta high grade a T1:

- cystoskopie každých 3-6 měsíců první 2 roky, dále interval dle nálezu,
- v úvahu zobrazení vývodných močových cest

Invazivní karcinomy po radikální léčbě:

- RTG srdce a plíce a UZ břicha á 3 měsíce první 2 roky
- CT břicha 6-12 měsíců první 2 roky
- Cystoskopie každých 3-6 měsíců první 2 roky
- Dále vyšetření individuálně-interval dle nálezu, rizika recidivy

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- Bellmunt J, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii40-8
- EAU guidelines: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>