

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>	Platnost od:	1. 1. 2023
	Počet stran:	13
	Přílohy:	Nejsou
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>	Verze:	2023.1
<b>Komplexní léčba karcinomu močového měchýře</b>		
Schválili:		
Garant standardu:	MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D.	
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
<b>Urologická klinika</b>		
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. 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 tým.

## **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. iliaca 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

<b>Stádium 0a</b>	Ta	N0	M0
<b>Stádium 0is</b>	Tis	N0	M0
<b>Stádium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stádium II</b>	T2a, T2b	N0	M0
<b>Stádium IIIA</b>	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
<b>Stádium IIIB</b>	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
<b>Stádium IVA</b>	T4b	N0	M0
	jakékoli T	jakékoli N	M1a
<b>Stádium IVB</b>	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 scintigrafií 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 zachovném postupu.

Kurativně neřešitelné nádory jsou léčeny s paliativním záměrem. Pokud je to možné, zvažovat účast v klinické studii.

## 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
<b>Celkové skóre</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

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"> <li>• T1</li> <li>• G3 (High-grade)</li> <li>• Carcinoma in situ (CIS)</li> <li>• Mnohočetné, rekurentní, větší než &gt; 3 cm, TaG1G2 /LG tumory (všechny podmínky musí být splněny)</li> </ul>

Stratifikační parametry k výpočtu skóre pravděpodobnosti progresu a recidivy neinvazivního urotelálního karcinomu a stratifikace do rizikových skupin (EORTC Genito-Urinary Cancer Group, EAU 11/2018, [www.uroweb.org](http://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 přechodných 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 (Uroonkologický 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 (tento úpostup jen v odůvodněných případech)

Pozn. volba radikálního postupu probíhá vždy s ohledem na výkonnostní stav pacienta, komorbidity a přání pacienta. Neoadjuvantní systémová chemoterapie je jednoznačně preferována před adjuvantní. Pouze s cisplatinou kombinované neoadjuvantní režimy prokázaly prodloužení přežití. Adjuvantní systémová chemoterapie je indikována po cystektomii u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a při průkazu lymfovaskulární invaze u pacientů, kteří nedostali neoadjuvantní chemoterapii a jsou vhodní k podání cisplatinu.

### **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 probíhá vždy s ohledem na výkonnostní stav pacienta a komorbidity. Neoadjuvantní chemoterapie má být založena na režimu s cisplatinou.

## **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 zvážení 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)
- Gemcitabine 2000 mg intravezikálně do 24 hodin po TUR-T (neaplikovat v případě rozsáhlé resekce či suspektní preforace (alternativní režim))

#### **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/m<sup>2</sup>)
- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny
 

cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D2
gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	D1+8
- Dose Dense MVAC – 3 až 4 cykly s podporou růstovými faktory (alternativní režim), interval 2 týdny
 

methotrexat	30 mg/m <sup>2</sup>	D1
vinblastin	3 mg/m <sup>2</sup>	D2
doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	D2
cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D2

#### **Adjuvantní chemoterapie:**

- cisplatina/gemcitabin 4 cykly, interval 3 týdny
 

cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D2
gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	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/m <sup>2</sup>	D1
vinblastin	3 mg/m <sup>2</sup>	D2
doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	D2
cisplatina	70 mg/m <sup>2</sup>	D2



## Paliativní chemoterapie:

### 1.linie

- cisplatina/gemcitabine 6 cyklů, interval 3 týdny  
cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D1(2)  
gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> D1+8
- karboplatina/gemcitabine, interval 3 týdny  
karboplatina AUC 5-6 D1  
gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> D1+8
- avelumab
  - Jako udržovací léčba po chemoterapii v 1. linii založené na platině po dosažení kontroly onemocnění (kompletní, parciální, stabilizační odpověď)avelumab 800 mg i.v. na 60 min  
interval 2 týdny
- atezolizumab v monoterapii
  - u pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5$  (nutno žádat RL 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)  $\geq 1$  (nutno žádat RL ZP)

### 2. linie

- gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, D1+8+15, interval 4 týdny
- vinflunin, 280-320 mg/m<sup>2</sup>, D1, interval 3 týdny
- docetaxel v monoterapii 75mg iv a 3 týdny
- paklitaxel v monoterapii iv 175 - 200mg a 3 týdny
- paklitaxel/karboplatina, interval 3-4 týdny  
paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> D1  
karboplatina AUC 5-6 D1
- paklitaxel/cisplatina, interval 3 týdny  
paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> D1  
cisplatina 70 mg/m<sup>2</sup> D1

- pembrolizumab monoterapie
  - po předchozí chemoterapii obsahující platinu
  - 200 mg i.v. na 30 min á 21 dní nebo 400 mg i.v. na 30 min á 6 týdnů
- atezolizumab monoterapie
  - po předchozí chemoterapii obsahující platinu (nutno žádat RL ZP)
- nivolumab monoterapie
  - po předchozí chemoterapii obsahující platinu (nutno žádat RL ZP)
- enfortumab vedotin 1,25 mg/kg (max 125 mg) i.v D1, 8, 15 a 28dní
  - Pro pacienty, kteří dříve podstoupili chemoterapii obsahující platinu a anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 terapii (nutno žádat RL ZP)

### Konkomitantní chemoterapie

- Cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup> 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:

Zakreslujeme 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 <sup>3</sup> ]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm <sup>3</sup> ]	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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)
- Powles T, et al.; Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022, 33: 244-258
- 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>