

Dlouhodobé výsledky neoadjuvantní chemoterapie a radikální cystektomie v léčbě invazivních nádorů močového měchýře

Long-term results of neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in the treatment of muscle invasive bladder cancer

Roman Hrabec¹, Alexandr Poprach², Ivo Čapák¹, Michal Uher³, Markéta Hulová¹, Natália Šebová¹, Radek Lakomý², Jan Doležel¹, Michal Staník¹

¹ Klinika operační onkologie, Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno; LF MU, Masarykova univerzita Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno; LF MU, Masarykova univerzita Brno

³ Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Došlo: 16. 11. 2023

Přijato: 10. 12. 2023

vstupní lymfadenopatie dosahuje pětileté přežití 52 % pacientů.

Kontaktní adresa:

MUDr. Roman Hrabec, FEBU
Oddělení urologické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý Kopec 7, 656 53 Brno
e-mail: roman.hrabec@mou.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Hlavní stanovisko: V souboru 100 pacientů jsme prokázali efektivitu neoadjuvantní chemoterapie podané u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře indikovaných k radikální cystektomii. Pacienti s lokalizovaným onemocněním měli vyšší šanci na pětileté přežití. I v případě

Major statement: In a group of 100 patients, we demonstrated the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy given in muscle-infiltrating bladder tumors indicated for radical cystectomy. Patients with localized disease had a higher chance of five-year survival. Even in the case of initial lymphadenopathy, five-year survival rate of 52% of patients was achieved.

SOUHRN

Hrabec R., Poprach A., Čapák I., Uher M., Hulová M., Šebová N., Lakomý R., Doležel J., Staník M. Dlouhodobé výsledky neoadjuvantní chemoterapie a radikální cystektomie v léčbě invazivních nádorů močového měchýře.

Cíl: Neoadjuvantní chemoterapie (NACH) s radikální cystektomií (RC) je doporučeným postupem léčby u invazivních nádorů močového měchýře

(MIBC). Více než polovina nemocných ale není schopna podstoupit NACH kvůli kontraindikacím. Cílem studie je zhodnotit dlouhodobé onkologické výsledky z jednoho terciárního centra a prokázat efektivitu neoadjuvantní chemoterapie u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře.

Soubor pacientů a metoda: V letech 2010–2021 podstoupilo 100 pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře neoadjuvantní (u cN0)/indukční (u cN+) chemoterapii, a to nejčastěji jako kombinaci cisplatiny a gemcitabinu. K NACH byli indikováni pacienti s cT3–4 nebo cN+, u cT2N0 selektovaně podle rizikových faktorů. Z celkového počtu 100 nemocných bylo 49 bez vstupní lymfadenopatie (cN0) a 51 se zvětšenými uzlinami (cN1–3). U 8 pacientů došlo během NACH k progresi (2× u cN0, 6× u cN+), dva pacienti odmítli chirurgickou léčbu po ukončení NACH. Následná radikální cystektomie byla provedena u 47/49 nemocných cN0 a 43/51 cN1–3. V práci byla hodnocena intention-to-treat populace, tedy i pacienti, kteří nepodstoupili chirurgickou léčbu. Pětileté nádorově-specifické přežití (CSS) jsme posuzovali pomocí Kaplan-Meierových křivek a srovnání přežití v rámci podskupin pomocí log-rank testu. Odpověď na chemoterapii byla definována jako kompletní (pCR – ypT0N0), parciální (pPR ≤ ypT1N0) nebo bez odpovědi (non-R; ≥ ypT2N0–3). Zhodnocen byl vliv klinických a histopatologických parametrů na přežití bez recidivy (PFS) pomocí Coxova regresního modelu. Medián délky sledování dosáhl 43 měsíců (IQR 16–87).

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl 64 let, muži a ženy tvořili 76 %, resp. 24 % souboru. Rozsah primárního nádoru byl cT2 v 39 a cT3–4 v 61 případech. Medián odstraněných uzlin byl 24 (IQR 19;29). Pětileté CSS dosáhlo 84 % u cT2–4N0 a 52 % u cT2–4N1–3. Pětileté CSS se nelišilo u cN1 versus cN2–3 (53 %, resp. 50 %). Odpověď na chemoterapii (pCR+pPR) jsme zaznamenali u 34/49 (69 %) nemocných s cN0 a u 24/51 (47 %) cN1–3. Dosažení odpovědi na chemoterapii zlepšovalo pětileté CSS u obou podskupin, u cN0 pacientů 93 % versus 60 % ($p = 0,001$), u cN1–3 85 % versus 27 % ($p < 0,001$). V celém souboru dosáhla 30denní a 90denní mortalita 0 %, resp. 3 %. V multivariát-

ní analýze byly signifikantními prediktory přežití bez progresu vstupní uzlinové postižení (HR 2,92; $p = 0,007$) a nedosažení odpovědi na NACH (HR 6,56; $p \leq 0,001$)

Závěry: U nemocných s invazivním nádorem měchýře, kteří jsou léčeni neoadjuvantní chemoterapií s následnou radikální cystektomií, lze dosáhnout výborných onkologických výsledků u klinicky lokalizovaného onemocnění. I v případě klinické lymfadenopatie přežívá 5 let až polovina nemocných. Dosažení odpovědi na chemoterapii a nepřítomnost lymfadenopatie v čase diagnózy snižují riziko recidivy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chemoterapie, neoadjuvantní léčba, nádory močového měchýře.

SUMMARY

Hrabec R., Poprach A., Čapák I., Uher M., Hulová M., Šebová N., Lakomý R., Doležel J., Staník M. Long-term results of neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in the treatment of muscle invasive bladder cancer.

Aims: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) with radical cystectomy (RC) is the recommended treatment for muscle invasive bladder tumors (MIBC). However, more than half of patients are unable to undergo NAC due to contraindications. The aim of the study is to evaluate the long-term oncological results from one tertiary center and thus demonstrate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder tumors.

Methods: In the years 2010–2021, 100 patients with MIBC underwent neoadjuvant (for cN0) / induction (for cN+) chemotherapy – most often as a combination of cisplatin and gemcitabine. Patients with cT3–4 or cN+ were indicated for NAC; in the subgroup of cT2N0, the patients were selected according to risk factors. Out of a of 100 patients, 49 were without lymphadenopathy (cN0) and 51 with enlarged nodes (cN1–3). Progression occurred in 8 patients during NAC (2× in cN0, 6× in cN+), two patients refused surgical treatment after NAC. Subsequent radical cystectomy was performed in 47/49 cN0 and 43/51 cN1–3 patients. The study

evaluated the intention-to-treat population, even the patients who did not undergo surgical treatment were included. We assessed five-year cancer-specific survival (CSS) using Kaplan-Meier curves and compared survival within subgroups using the log-rank test. Response to chemotherapy was defined as complete (pCR – ypT0N0), partial (pPR $\leq$ ypT1N0) or no response (non-R; $\geq$ ypT2N0–3). The influence of clinical and histopathological parameters on progression-free survival (PFS) was evaluated using the Cox regression model. Median follow-up was 43 months (IQR 16–87).

Results: The average age of the patients was 64 years, men and women comprised 76% and 24% of the cohort, respectively. The extent of the primary tumor was cT2 in 39 and cT3–4 in 61 cases. The median number of lymph nodes removed during procedure was 24 (IQR 19;29). Five-year CSS reached 84% in cT2–4N0 and 52% in cT2–4N1–3. Five-year CSS was not different for cN1 versus cN2–3 (53% and 50%, respectively). We recorded a response to chemotherapy (cCR+pCR) in 34/49 (69%) patients with cN0 and in 24/51 (47%) cN1–3. Achieving response to chemotherapy improved 5-year CSS in both subgroups, in cN0 patients 93% versus 60% ($p=0.001$), in cN1–3 85% versus 27% ($p<0.001$). In the entire group, the 30-day and 90-day mortality reached 0% and 3%, respectively. In multivariate analysis, significant predictors of progression-free survival were initial nodal involvement (HR 2.92; $p=0.007$) and failure to respond to NAC (HR 6.56; $p\leq 0.001$).

Conclusion: In patients with invasive bladder cancer who are treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy, excellent oncological results can be achieved in clinically localized disease. Even in the case of clinical lymphadenopathy, up to half of patients survive five years. Achieving a response to chemotherapy and the absence of lymphadenopathy at the time of diagnosis reduce the risk of recurrence.

KEY WORDS

Chemotherapy, neoadjuvant therapy, urinary bladder neoplasms.

ÚVOD

V léčbě invazivních nádorů močového měchýře nedošlo za poslední tři dekády k zásadním změnám. Základním kamenem terapie zůstává nadále radikální cystektomie zahrnující rozsáhlou pánevní lymfadenektomii a perioperační systémová léčba. I přes kvalitně provedený operační výkon dochází u 30–50 % nemocných k relapsu onemocnění kvůli přítomným mikrometastázám, což je argumentem pro podání systémové léčby s neoadjuvantním záměrem. Neoadjuvantní chemoterapie (NACH) u pacientů cT2–4aN0 schopných dostat cisplatinu zlepšuje v absolutních číslech přežití o 8 % (1, 2).

U pacientů s lymfadenopatií je situace obtížnější, klinická doporučení jsou nedostatečná, i vzhledem k tomu, že máme dostupné pouze retrospektivní studie, které ale nicméně téměř jednohlasně poukazují na benefit multimodálního přístupu. Ten je vhodný pro vybrané pacienty, kteří jsou vhodnými adepty pro neoadjuvantní (indukční) chemoterapii založenou na cisplatině a konsolidační cystektomie se provádí pouze u nemocných, kde byla vyloučena progresa onemocnění po chemoterapii.

Až polovina nemocných ale není schopna podstoupit NACH kvůli kontraindikacím a přibližně 30 % nemocných neodpovídá na cisplatinu (3). Pro tyto pacienty jsou nadějně výsledky neoadjuvantní imunoterapie, která dosahuje kompletní odpovědi u 31–46 % pacientů cT2–4aN0, což je srovnatelné s chemoterapií. Velké úsilí je směřováno také na vývoj prediktivních genomických biomarkerů, které by umožnily lepší selekci nemocných k systémové léčbě (4).

Cílem studie bylo zhodnotit dlouhodobé onkologické výsledky u vybrané skupiny pacientů s invazivním nádorem močového měchýře, kteří byli schopni podstoupit neoadjuvantní chemoterapii před plánovanou radikální operací a srovnat vliv na přežití a frekvenci odpovědi na NACH u pacientů bez vstupně zvětšených uzlin (cN0) a s klinickou lymfadenopatií (cN1–3).

.....

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Mezi roky 2010–2021 byla v Masarykově onkologickém ústavu podána u celkem 100 pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře chemoterapie před radikální chirurgickou léčbou – cystektomií. Všichni pacienti měli po předchozí transuretrální resekci nádoru potvrzený svalovinu-invadující karcinom (minimálně pT2). Terminologicky jsme rozdělili podávanou chemoterapii na neoadjuvantní (u 49 pacientů s klinicky nezvětšenými uzlinami cN0) a indukční (u 51 pacientů s klinicky patrnou pánevní lymfadenopatií cN+). Kritériem pánevní lymfadenopatie byl příčný rozměr uzliny > 10 mm. Všichni pacienti podstoupili počítačovou tomografii hrudníku a břicha před a po chemoterapii.

K podání chemoterapie jsme indikovali pacienty s lokálně pokročilým nálezem (cT3–4) nebo klinicky patologickými uzlinami (cN+). U pacientů s klinickým stadiem cT2N0 jsme NACH historicky aplikovali selektivně dle přítomnosti rizikových faktorů, mezi které řadíme přítomnou hydronefrózu v čase diagnózy, variantní histologický nález nebo prokázanou lymfovaskulární invazi (5). V současnosti se kloníme k podání NACH u všech pacientů s cT2N0 dle současných klinických doporučení. Aby pacienti mohli dostat chemoterapii, museli splnit kritéria způsobilosti, kam řadíme glomerulární filtraci nad 60 ml/min, funkční stav dle ECOG ≤ 1, NYHA třída ≤ 2, audiometrická ztráta sluchu stupně < 2. Hlavní léčebnou kombinaci představovala cisplatina s gemcitabinem. Pouze zpočátku u šesti pacientů, kteří nesplnili kritéria, byla místo cisplatiny podána karboplatina. V pozdějším období byli pacienti nesplňující kritéria pro podání cisplatiny indikováni ihned k chirurgické léčbě. Do konce roku 2013 byly podávány tři cykly NACH s intervalem 28 dní, od ledna 2014 pak čtyři cykly po 21 dnech. Tohoto schématu se držíme do dnešních dní.

Po ukončení chemoterapie pacienti, kteří dosáhli odpovědi nebo měli alespoň stabilní onemocnění, podstoupili radikální cystektomii s pánevní lymfadenektomií a derivací moči. Hranicemi lymfadenektomie byl genitofemorální nerv laterálně, Co-

operův vaz distálně a kraniálně obvykle bifurkace aorty. Odstraňovány tedy byly i presakrální uzliny.

V naší práci jsme hodnotili populaci pacientů jako intention-to-treat, tedy v hodnocení byli zařazeni i pacienti, kteří nepodstoupili chirurgickou léčbu. U 8 pacientů došlo během NACH k progresi stavu, z toho u dvou s cN0 a u šesti se vstupně pozitivními uzlinami. Dva pacienti ze sledovaného souboru odmítli chirurgickou léčbu po ukončení neoadjuvance. Tedy radikální cystektomie byla provedena u 47 ze 49 (96 %) nemocných s cN0 onemocněním a u 43 z 51 (84%) s cN1–3.

Medián délky sledování dosáhl 43 měsíců (IQR 16–87). Rekurence onemocnění byla definována jako první relaps při zobrazovacím vyšetření. Přežití bez progresu (PFS) bylo počítáno jako čas od zahájení NACH do rekurence onemocnění nebo úmrtí na karcinom močového měchýře. Pacienti, kteří byli bez recidivy, byli cenzorováni v čase poslední kontroly. Nádorově specifické přežití (CSS) bylo počítáno jako čas od NACH do úmrtí na karcinom měchýře. Pacienti, kteří byli naživu, byli cenzorováni při poslední kontrole nebo datem úmrtí z jiné příčiny. Pětileté PFS a CSS jsme hodnotili s využitím Kaplan-Meierových křivek. Srovnání přežití v rámci jednotlivých podskupin jsme hodnotili pomocí log-rank testu. Odpověď na chemoterapii byla definována jako kompletní (pCR – ypT0N0), parciální (pPR ≤ ypT1N0) nebo bez odpovědi (non-R; ≥ypT2N0–3). Zhodnocen byl vliv klinických a histopatologických parametrů na přežití bez recidivy (PFS) pomocí Coxova regresního modelu. Hodnocené proměnné byly věk, pohlaví, rozsah nádoru (cT3–4 versus cT2), metastázy v regionálních mízních uzlinách (cN1–3 versus cN0) a typ odpovědi na chemoterapii (pCR – patologická kompletní remise; pPR – patologická částečná remise; SD – stabilizace onemocnění; PD – progresse onemocnění). Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Výsledky byly zpracovány pomocí SPSS software.

VÝSLEDKY

Charakteristika našeho souboru je uvedena v tabulce 1. Průměrný věk pacientů byl $63,8 \pm 8,8$ let, muži

Tab. 1. Základní popisná statistika hodnoceného souboru pacientů**Table 1.** Basic descriptive data of the evaluated group of patients

Neoadjuvantní chemoterapie invazivního nádoru močového měchýře (n = 100 pacientů)		
Pohlaví	muži	76 (76,0 %)
	ženy	24 (24,0 %)
Věk v době diagnózy	(roky)	63,8 ± 8,8
Rozsah nádoru (cT)	cT2	39 (39,0 %)
	cT3–4	61 (61,0 %)
Metastázy v reg. mízních uzlinách (cN)	cN0	49 (49,0 %)
	cN1	26 (26,0 %)
	cN2–3	25 (25,0 %)
Odpověď na chemoterapii*	pCR	42 (42,0 %)
	pPR	16 (16,0 %)
	SD/PD	42 (42,0 %)
Doba sledování	(měsíce)	43 (16; 87)
U věku je uveden průměr ± směrodatná odchylka, v případě doby sledování je uveden medián (interkvartilové rozpětí) a u kategoriálních proměnných jsou uvedeny absolutní (relativní) četnosti. * pCR – patologická kompletní remise; pPR – patologická částečná remise; SD – stabilizace onemocnění; PD – progresse onemocnění.		

a ženy tvořili 76 %, resp. 24 %. Medián délky sledování na souboru všech pacientů dosáhl 43 měsíců (IQR 16; 87). Klinicky lokalizované (cT2) a lokálně pokročilé onemocnění (cT3–4) mělo 39 (39 %), resp. 61 (61 %) pacientů. Z celkového počtu 100 nemocných bylo 49 bez vstupní lymfadenopatie (cN0) a 51 se zvětšenými uzlinami (cN1–3), 25 mělo onemocnění cN2–3. Po ukončení chemoterapie podstoupilo cystektomii 90/100 (90 %) pacientů, v osmi případech došlo k progresi onemocnění, z toho pouze ve 2/49 (4 %) případů u cN0, dva pacienti odmítli pokračovat po NACH radikální operací. Medián odstraněných uzlin byl 24 (IQR 19;29).

Kompletní odpověď (pCR) a parciální odpověď (pPR) na chemoterapii jsme zaznamenali u 42 % a 16 % nemocných. Odpověď na chemoterapii (pCR+pPR) byla vyšší u pacientů s cN0 v 34/49 (69 %) případech ve srovnání s 24/51 (47 %) u cN1–3. Uzlinové metastázy po NACH jsme prokázali při cystektomii u 1/47 (2 %) pacientů s cN0 a u 15/43 (35 %) s cN1–3.

Pětileté přežití bez progresse dosáhlo 83 % u pacientů bez vstupní lymfadenopatie cN0 oproti 44 % u cN1 a 36 % u cN2–3 (Obr. 1) (Tab. 2). Celkem došlo k recidivě onemocnění u 37 pacientů, z toho u cN0 u 9/49 (18 %) a u 28/51 (55 %) s cN1–3. Medián doby

do recidivy byl 12 a 10 měsíců pro skupiny cN0, respektive cN1–3.

Pětileté nádorově specifické přežití dosáhlo ve skupině pacientů cN0 84 % a 52 % u cN1–3 (Obr. 2). Pětileté CSS se nelišilo u cN1 versus cN2–3 (53 %, resp. 50 %) (Tab. 3). Dosažení odpovědi na chemoterapii zlepšovalo 5leté CSS u obou podskupin, u cN0 pacientů 93 % versus 60 % ($p = 0,001$), u cN1–3 85 % versus 27 % ($p < 0,001$) (Obr. 3). V celém souboru dosáhla 30denní a 90denní mortalita 0 %, resp. 3 %.

V tabulce 4 jsou uvedena data z jednorozměrné a vícerozměrné analýzy. Signifikantními prediktory přežití bez progresse bylo vstupní uzlinové postižení (HR 2,92; $p = 0,007$) a nedosažení odpovědi na NACH (HR 6,56; $p \leq 0,001$).

DISKUZE

Výsledky samotné chirurgické léčby invazivních nádorů měchýře, zejména u lokálně pokročilého onemocnění, jsou neuspokojivé, jelikož k recidivě dochází až u poloviny nemocných. Ke zlepšení můžou vést pouze opatření cílená na časnější diagnostiku, a tím pádem časnější chirurgickou léčbu, nebo

Tab. 2. Sumarizace 5letého přežití bez recidivy dle metastáz v reg. mizních uzlinách a srovnání podskupin dle rozsahu nádoru, postižení uzlin a odpovědi na chemoterapii

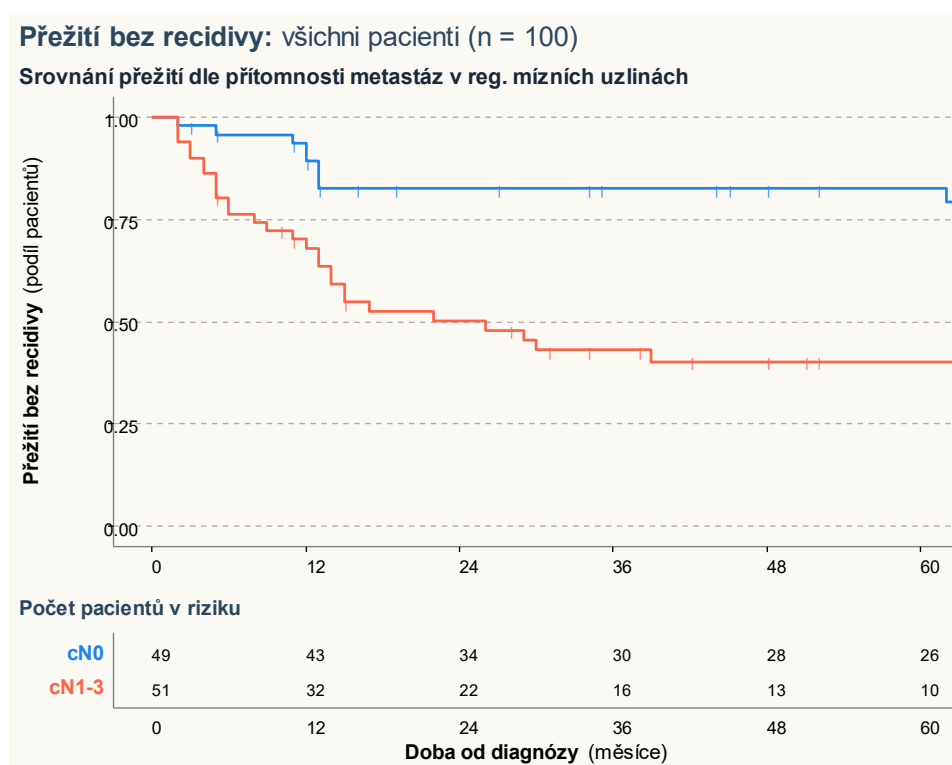
Table 2. Summary of 5-year recurrence-free survival by metastases in the regional lymph nodes and comparison of subgroups according to tumor extent, lymph node involvement and response to chemotherapy

Přežití bez recidivy	Bez metastáz v reg. mizních uzlinách (cN0)		Metastázy v reg. mizních uzlinách (cN1–3)	
	n	5leté přežití (95% IS)	n	5leté přežití (95% IS)
Všichni pacienti	49	82,7 % (72,4; 94,4)	51	40,3 % (28,2; 57,7)
Podskupiny				
Rozsah nádoru cT2	23	86,7 % (73,8; 100,0)	16	34,4 % (15,6; 75,6)
Rozsah nádoru cT3–4	26	79,0 % (64,1; 97,3)	35	40,8 % (26,9; 61,9)
Rozsah postižení uzlin cN1	—	—	26	44,3 % (27,7; 71,1)
Rozsah postižení uzlin cN2–3	—	—	25	36,0 % (20,8; 62,2)

IS – interval spolehlivosti

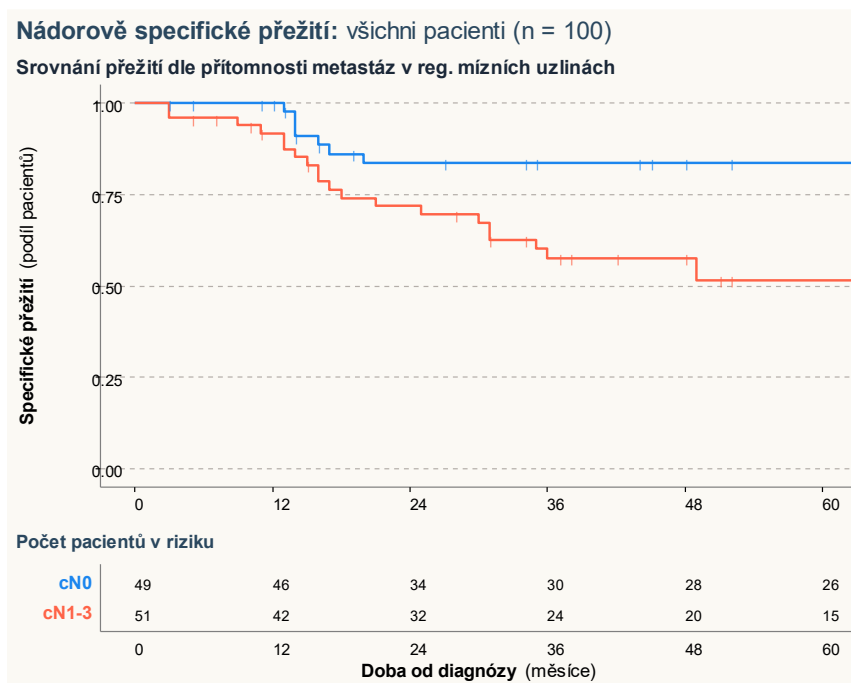
Obr. 1. Přežití bez recidivy dle přítomnosti metastáz v reg. mizních uzlinách (log rank test statistické významnosti rozdílu mezi skupinami: $p < 0,001$)

Fig. 1. Recurrence-free survival according to the presence of metastases in regional lymph nodes (log rank test of statistical significance of the difference between groups: $p < 0.001$)



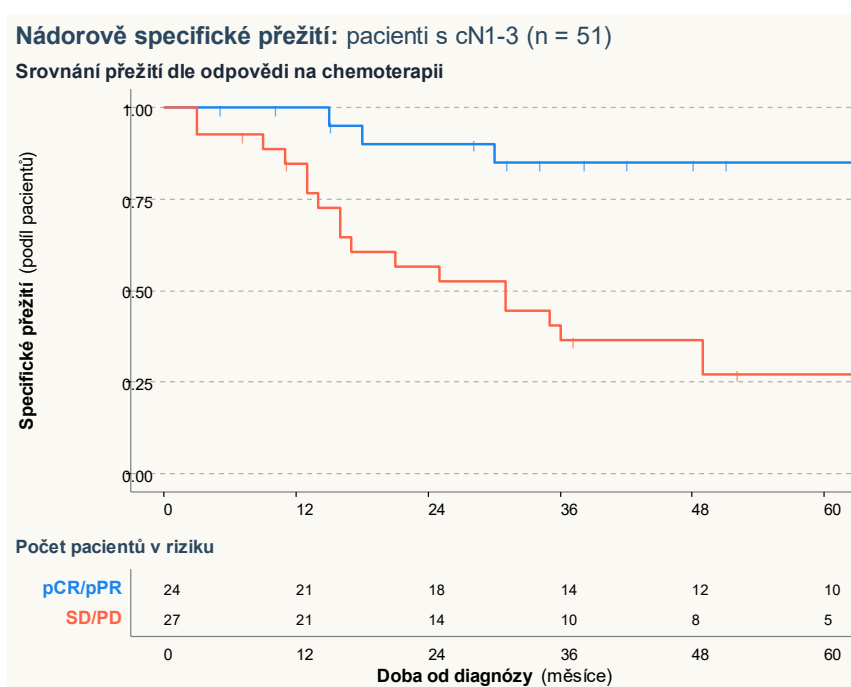
Obr. 2. Nádorově specifické přežití dle přítomnosti metastáz v reg. mízních uzlinách (log rank test statistické významnosti rozdílu mezi skupinami: $p = 0,003$)

Fig. 2. Cancer specific survival according to the presence of metastases in reg. lymph nodes (log rank test of statistical significance of the difference between groups: $p = 0.003$)



Obr. 3. Nádorově specifické přežití dle odpovědi na chemoterapii u pacientů s metastázami v reg. mízních uzlinách (log rank test statistické významnosti rozdílu mezi skupinami: $p < 0,001$)

Fig. 3. Cancer specific survival by chemotherapy response in patients with metastases in the reg. lymph nodes (log rank test of the statistical significance of the difference between groups: $p < 0.001$)



Tab. 3. Sumarizace 5letého nádorově specifického přežití dle metastáz v reg. mizních uzlinách a srovnání podskupin dle rozsahu nádoru, postižení uzlin a odpovědi na chemoterapii

Table 3. Summary of 5-year cancer specific survival by lymph node metastases and comparison of subgroups according to tumor extent, lymph node involvement and response to chemotherapy

Nádorově specifické přežití	Bez metastáz v reg. mizních uzlinách (cN0)		Metastázy v reg. mizních uzlinách (cN1–3)	
	n	5leté přežití (95% IS)	n	5leté přežití (95% IS)
Všichni pacienti	49	83,8 % (73,4; 95,6)	51	51,6 % (38,4; 69,4)
Podskupiny				
Rozsah nádoru cT2	23	86,1 % (72,7; 100,0)	16	38,9 % (18,5; 81,6)
Rozsah nádoru cT3–4	26	81,7 % (67,0; 99,7)	35	57,3 % (42,5; 77,3)
Rozsah postižení uzlin cN1	0	—	26	53,2 % (35,1; 80,5)
Rozsah postižení uzlin cN2–3	0	—	25	50,4 % (33,1; 76,8)
Odpověď na chemoterapii pCR/pPR	34	93,3 % (84,8; 100,0)	24	84,9 % (70,5; 100,0)
Odpověď na chemoterapii SD/PD	15	59,8 % (37,8; 94,7)	27	27,3 % (14,2; 52,6)

IS – interval spolehlivosti

Tab. 4. Odhad rizika asociovaného s jednotlivými prediktivními faktory při hodnocení přežití bez recidivy

Table 4. Estimation of the risk associated with individual predictive factors in the assessment of recurrence-free survival

Rizikové faktory recidivy	Jednorozměrný odhad rizika		Vícerozměrný model rizika			
			se zohledněním odpovědi na chemoterapii		bez zohlednění odpovědi na chemoterapii	
	HR (95% IS)	p-hodnota	HR (95% IS)	p-hodnota	HR (95% IS)	p-hodnota
Pohlaví: ženy (vs. muži)	1,40 (0,69; 2,83)	0,352	0,96 (0,46; 1,99)	0,907	1,41 (0,67; 2,94)	0,362
Věk 65 let a více (vs. méně než 65 let)	0,94 (0,49; 1,79)	0,840	0,89 (0,44; 1,77)	0,735	1,01 (0,51; 1,98)	0,983
Rozsah nádoru cT3–4 (vs. cT2)	1,70 (0,84; 3,44)	0,142	1,25 (0,60; 2,60)	0,552	1,25 (0,60; 2,60)	0,544
Metastázy v reg. mizních uzlinách cN1–3 (vs. cN0)	3,94 (1,85; 8,37)	<0,001	2,92 (1,33; 6,40)	0,007	3,77 (1,74; 8,17)	0,001
Bez odpovědi na chemoterapii (SD/PD) (vs. pCR/pPR)*	7,77 (3,54; 17,09)	<0,001	6,56 (2,94; 14,65)	< 0,001	—	—

HR – poměr rizik odhadnutý pomocí Coxova regresního modelu; IS – interval spolehlivosti

* pCR – patologická kompletní remise; pPR – patologická částečná remise; SD – stabilizace onemocnění; PD – progresse onemocnění

podání efektivní systémové léčby. Metaanalýzou studií s NACH bylo prokázáno zlepšení pětiletého celkového přežití o 5–8 % (6). I přes prokázaný benefit NACH u invazivních nádorů měchýře je však tento koncept multimodální léčby málo vyu-

žívaný. Možným vysvětlením jsou obavy z toxicity léčby, zhoršení celkového stavu pacienta, který nedovolí provedení operačního zákroku a také pravděpodobně obava z odkladu radikální operace u non-responderů.

Retrospektivním pohledem na náš soubor čítající 100 pacientů jsme prokázali, že kombinací NACH s následným operačním výkonem u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře lze dosáhnout pětileté nádorově specifické přežití 84 % u pacientů bez vstupní patologické lymfadenopatie. Domníváme se, že za těmito příznivými výsledky stojí kromě perioperační systémové léčby také výborná mezioborová spolupráce a rychlá návaznost jednotlivých kroků bez prodloužení v rámci uniformního léčebného protokolu, který na našem pracovišti máme nastavený. V randomizovaných studiích věnujících se podání NACH před radikální cystektomií, do kterých byli zařazeni většinou pouze pacienti s klinicky negativními uzlinami cT2–4aN0, se pětileté celkové přežití pohybovalo v rozmezí 49–57 % (7–9). Naše výsledky také potvrzují, že podání NACH nezvyšuje mortalitu výkonu, což dokazuje mortalita 0 % a 3 % v období 30, respektive 90 dní od operace. Důležitým prognostickým faktorem je dosažení kompletní odpovědi (ypT0) na chemoterapii nebo alespoň downstagingu ($\leq$ ypT1). V metaanalýze studií s NACH Petrelli et al, prokázali 55% snížení rizika úmrtí při dosažení kompletní odpovědi (10). V naší studii znamenalo dosažení kompletní nebo parciální odpovědi významné zlepšení pětiletého CSS u cN0 pacientů 93 % versus 60 %.

V případech podskupiny pacientů se vstupně pozitivními uzlinami je jejich prognóza již méně příznivá. Přesto v našem souboru pacienti cN1–3 dosáhli pětiletého CSS 52 %, což jsou výsledky srovnatelné např. se studií Hermans et al., ve které autoři multicentricky zhodnotili 212 nemocných léčených indukční chemoterapií s radikální cystektomií a 5leté celkové přežití bylo 58 % u cN1 a 36 % u cN2–3 pacientů (11).

Pečlivost a adekvátní rozsah lymfadenektomie přispívají k prodloužení doby přežití. Herr et al. prokázali signifikantní rozdíl v pětiletém celkovém přežití 44 %, resp. 61 %, pokud měli pacienti při operaci odstraněno méně nebo více než deset uzlin (12). V randomizované studii Gschwend et al. srovnávali efekt rozšířené a limitované lymfadenektomie při radikální cystektomii a pozorovali prodloužení 5letého CSS z 65 % na 76 % ($p = 0,1$) při mediánech odstraněných uzlin 19, respektive

31 (13). V našem souboru byl medián odstraněných uzlin 24.

Kombinační chemoterapii cisplatiny s gemcitabinem v našem souboru dostalo 94 % pacientů, pouze u 6 pacientů byla historicky místo cisplatiny podána karboplatina, která je méně účinná, a v současnosti, pokud pacient není schopen chemoterapie na bázi cisplatiny, je indikován rovnou k operační léčbě. V problematice neoadjuvantní terapie u svalovinu infiltrujících nádorů močového měchýře navíc probíhá nadále vývoj, a to jednak na poli klasické chemoterapie, jednak s využitím imunoterapie. V první uvedené skupině se zkoumají různá schémata chemoterapeutických cyklů. Například na některých pracovištích se využívá schéma, tzv. dosedense methotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina (ddMVAC), který v randomizované studii měl ve srovnání s klasickým MVAC vyšší podíl kompletních odpovědí i lepší pětileté přežití (14). Tento režim se podává ve zkráceném schématu 2 týdny na cyklus s dvojnásobnou dávkovou intenzitou cisplatiny a doxorubicinu, přičemž dávka methotrexátu a vinblastinu se snižuje o jednu třetinu a každý cyklus je doprovázen podáváním růstových faktorů.

V randomizované studii VESPER, která srovnávala u 500 pacientů podání 6 cyklů ddMVAC a 4 cykly cisplatiny s gemcitabinem v neoadjuvanci nebo adjuvanci, autoři prokázali v neoadjuvantní podskupině (pacienti s cT2–4aN0) 30% snížení rizika progresu ve 3 letech (tříleté přežití bez progresu 66 % versus 56 %). Míra kompletní odpovědi byla nesignifikantně vyšší při kombinaci ddMVAC 42 % versus 36 % (15). Co se týče využití imunoterapie s neoadjuvantním záměrem, tak probíhají studie se samotnou imunoterapií nebo v kombinaci s chemoterapií. Z monoterapie vybíráme například výsledky studie fáze II s použitím PD-1 inhibitoru pembrolizumabu, kde ke kompletní patologické remisi (pT0) dospělo 42 % pacientů a parciální odpověď ($<$ pT2) mělo 54 % pacientů což jsou výsledky srovnatelné s chemoterapií (16). V jiné jednoramenné studii fáze II s atezolizumabem byla hlášena míra odpovědi 31 % (17). V chemoimunoterapii probíhá několik randomizovaných studií zkoumajících kombinaci PD1 inhibitoru a gemcitabinu

s cisplatinou, jejichž výsledky budou známy v nejbližších letech. Obzvláště očekávány jsou výsledky neoadjuvantního režimu PD1 inhibitoru pembrolizumab s konjugátem protilátky a léčiva enfortumab vedotin, jelikož tato kombinace dosáhla v nedávné studii dvojnásobného prodloužení mediánu přežití ve srovnání se standardní chemoterapií v první linii metastatického onemocnění (18).

Limitací naší studie je její retrospektivní povaha a relativně malé velikosti podskupin s/bez lymfadenopatie. Dále lze uvažovat, jak přesný je vstupní klinický staging uzlinového postižení pomocí CT, kdy onkologické výsledky u obou skupin cN0 i cN+ mohou být pozitivně ovlivněny Will-Rogersovým fenoménem podle toho, do které kategorie pacienty zařadíme. Protiargumentem je vysoká specifita CT pro posouzení lymfadenopatie (19) a srovnatelné pětileté CSS u cN1 a cN2–3 pacientů, z čehož předpokládáme, že i u pacientů s minimálním uzlinovým postižením dle CT (cN1) se skutečně jednalo o uzlinové metastázy. K pozitivům studie bychom

přičetli, že soubor pacientů pochází z jednoho terciárního centra a aplikované postupy a léčba byla poměrně homogenní v celém souboru.

ZÁVĚR

V našem limitovaném souboru 100 pacientů s invazivním nádorem měchýře, kteří byli léčeni neoadjuvantní chemoterapií s následnou radikální cystektomií, jsme prokázali, že lze dosáhnout výborných onkologických výsledků u klinicky lokalizovaného onemocnění. I v případě klinické lymfadenopatie přežívá 5 let až polovina nemocných. Dosažení odpovědi na chemoterapii a nepřítomnost lymfadenopatie v čase diagnózy významně snižují riziko recidivy. Současné klinické prediktory odpovědi na chemoterapii jsou nedostatečné a je nutný vývoj nových biomarkerů, které umožní identifikovat ty správné respondery a selektovat tak podání NACH.

LITERATURA

1. Motterle G, Andrews JR, Morlacco A, et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *European Urology Focus*. 2020; 4(6): 642–649.
2. 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; 19(3): 666–675.
3. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 2006 Aug 1; 107(3): 506–13. doi: 10.1002/cncr.22031.
4. Witjes AJ, Bruins MH, Carrión A, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol*, in press. doi: 10.1016/j.euro.2023. 08. 016
5. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol*. 2014 Jan; 191(1): 40–7. doi: 10.1016/j.juro.2013. 07. 061.
6. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005; 48: 202–5.
7. 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: 859–866.
8. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004; 45: 297–303.
9. 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(16): 2171–2177.

10. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al.** Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol.* 2014 Feb; 65(2): 350–7. doi: 1.1016/j.eururo.2013. 06. 049.
11. **Hermans TJ, Fransen van de Putte EE, et al.** Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer-Results of a nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* 2016; 69: 1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2016. 09. 015.
12. **Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al.** Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a co-operative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2781–2789.
13. **Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al.** Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* 2019 Apr; 75(4): 604–611. doi: 10.1016/j.eururo.2018. 09. 047.
14. **Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al.** Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924 *J Clin Oncol.* 2021; 19: 2638– 2646.
15. **Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al.** VESPER Trial Investigators. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 20; 40(18): 2013–2022. doi: 10.1200/JCO.21.02051.
16. **Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al.** Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3353.
17. **Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al.** Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019; 25: 1706.
18. **Powles TB, PerezValderamma B, Gupta S, et al.** EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *ESMO Congress.* 2023; Abstract LBA6.
19. **Crozier J, Papa N, Perera M, et al.** Comparative sensitivity and specificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2019 Apr; 37(4): 667–690. doi: 10.1007/s00345-018-2439-8.