

► **Léčebný protokol u pacientů
s karcinomem močového
měchýře na Klinice
onkologické FNO Poruba**

MUDr. Hájek Jaroslav, Klinika onkologická FNO

Velké Karlovice , červen 2017

I. Staging: cystoskopie s hist. verif, při T1c G3 a výše: CT břicha a malé pánve, CT plic, fakultativně scintigrafie skeletu

Primární léčba

1/ časně stádium – T1

lokální léčba v režii urologů, TUR, Mitomycin, BCG...

při T1cG3 možno zvážit radikální cystektomii (RACE)

2/ středně pokročilé stádium – T2-3 N0M0

radikální cystoprostatectomie s pánevní lymfadenectomií (RACE), před RACE doporučeno zvážit aplikaci **neoadjuvantní chemoterapie** A-MVAC 3 série

- **kurativní radiochemoterapie, event. radioterapie** - viz principy RT a CHT

3/ pokročilé stádium – T4 nebo N1 M0

kurativní radiochemoterapie ,event radioterapie – viz principy RT a CHT,

radikální cystoprostatectomie s pánevní lymfadenectomií (RACE), před RACE doporučeno zvážit aplikaci neoadjuvantní chemoterapie A-MVAC 3 série

4 / metastatické onemocnění – N2 -3 nebo M1

individuální postup, paliativní chemoterapie, bisfosfonáty, denosumab radioterapie

ADJUVANTNÍ LÉČBA

1/ Po RACE

a) Radioterapie s konkomitantní CHT platidiam weekly a následně 4 serie adjuvantní chemoterapie gemzar +cis platina /carboplatina - při T4 nebo pN+ nebo při R1

b) radioterapie bez chemoterapie při při pT4 nebo pN+ nebo R1 u pacientů, kteří nemohou být léčeni **CHT**

c) Chemoterapie –při pT3 pNO s G 3-4 nebo s angioinvazí nebo u pacientů indikovaných ke konkomitantní radiochemoterapii či radioterapii, kteří nejsou schopni radioterapii podstoupit/ např.typ derivace a pod /

2/ Po kurativní RT resp. RTCHT

Chemoterapie –4 serie adjuvantní chemoterapie GC event CHT Mytomicin + Flourouracyl

PRINCIPY RADIOTERAPIE

a) příprava pacienta

Močový měchýř – prázdný (před plánovacím CT i před každou frakcí RT), naplněný močový měchýř jen při provedení boostu na část močového měchýře

b) Poloha pacienta – supinační, fixace kotníků

c) Plánovací CT – řezy á 5 mm

d) Konturing

- rektum – od anu po rektosigmoidální spojení
- močový měchýř
- CTV

CTV1 – pánevní LU, PTV1 obsahuje ventrálně PTV2, laterálně 1 cm vně pánevních kostí

CTV2 – močový měchýř, PTV2 = CTV2 + 2 cm lem

CTV3 – boost na tu morosní infiltrace (část močového měchýře), po provedení nového plánovacího CT s naplněným močovým měchýřem, PTV3 = CTV3+1 cm

e) Ozařovací technika

X/18MeV izocentricky, koplanárně, 3D CRT 4-6 polí, při nevyhovujících parametrech DVH možno zvážit IMRT

normalizace dávky na Dmean

Kurativní RT

CTV1 – 44Gy / 22fr.

CTV2 – 20Gy / 10fr.

CTV3 – 6Gy / 3fr.

Adjuvantní RT

CTV1 – 50Gy/25fr

CTV2 – fakultativně boost na perzistenci, 10-14Gy/5-7fr/nf

f) Hodnocení ozařovacího plánu

v úvodu první dvě fáze

Rektum

V65Gy < 35%, V60Gy < 50%, V50Gy < 55-60%, V40Gy < 65%

g) IGRT verifikace: první 3 měření s event. korekcí, dle výsledku učen další postup dle IGRT protokolu (překreslení značek izocentra, zvýšení tolerance apod.)

h) Zpráva o RT: obsahuje techniku, objemy, dávky, celkovou dobu, dávku na rektum (V60Gy), maxim. ak. toxicita GIT, maxim. ak. toxicita UGS Další plán terapie.

PRINCIPY CHEMOTERAPIE

1/ konkomitantní chemoterapie ke kurativní RT

cisDDP 35-40mg/m² weekly

Mitomycin + FU : Mitomycin 12 mg /m² den 1 + Fluorouracyl 500 mg/m² den 1-5
v 1.týdnu a den 22-26 ve 4.týdnu/ při KI aplikaci cis DDP

EAU GUIDELINES

Recommendations	GR
Offer neoadjuvant chemotherapy (NAC) for T2-T4a, cN0M0 bladder cancer. In this case, always use cisplatin-based combination therapy.	A
Do not offer NAC to patients who are ineligible for cisplatin-based combination chemotherapy.	A
Recommendation	GR
Offer adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	B

2/ chemoterapie adjuvantní

a) 4x CDDP +Gemcitabin

cis DDP 70 mg/m² den 2 + Gemcitabin 1000 mg/m² den 1. + 8 + 15. opakovat co 29 dnů

b) 4x Carboplatina + Gemcitabin

Carboplatina AUC 5 den 1 + gemcitanbin 1000 mg/m² den 1 + 8 ,opakovat co 22 dnů

c) Gemcitabin v monoterapii

Gemcitabin 1200 mg/m² den 1. + 8. + 15,opakovat co 29 dnů

d) **Mitomycin + FU : Mitomycin 12 mg /m² den 1 + Fluorouracyl 500 mg/m² den 1-5**

3) Neoadjuvantní CHT před RACE pro svalovinu infiltrující uroteliální karcinom močového měchýře

Indikace:

pacienti s uroteliálním karcinomem močového měchýře cT2-4a N0-1 M0 před plánovanou RACE / U pacientů s N1 indikována neoadjuvance zejména u ne bulky postižení uzlin /

Standardní určení rozsahu onemocnění- CT břicha a plic, scintigrafie skeletu v případě klinických obtíží event. elevace hladiny kostní frakce alkalické fosfatázy, cystoskopie před zahájením chemoterapie

Předoperační vyšetření včetně ECHO srdce

Vylučující kritéria

KI pod 80%

EF LK pod 50% dle echo

renální insuficience znemožňující podání cisplatiny (GF větší než 1)

obstrukční uropatie s nezajištěnou drenáží (i při normální hladině kreatininu)

Komorbidity vylučující podání CHT :

Těžká ICHS chronica NYHA III-IV, stav po IM

CHOPN III.-IV. stupně

Stav po CMP s neurologickým deficitem

Opakované závažné infekce v osobní anamnéze

Těžký septický stav v osobní anamnéze

Imunodeficientní stav v osobní anamnéze

Hodnoty JT nad 2 násobek normy

Trombopenie nebo neutropenie dle KO

Nespolupráce pacienta

Neurologické onemocnění znemožňující podání cisplatiny nebo vinblastinu / zejména neuropatie /

Schéma CHT

3 cykly A-MVAC (akcelerovaný MVAC s primární profylaxí RF, metothrexat, vinblastin, adriamycin, cisplatina)

Aplikace CHT :: Den 1-15-29

přesné schéma CHT :

Metotrexát 30 mg/m² i.v. den 1 ,15 a 29

Vinblastin 3 mg/m² iv den 1 15 a 29

Doxorubicin 30 mg/m² den 1 15 a 29

Platidiam 70 mg/m² den 1 15 a 29

Neulasta 6 mg s.c. za 24 hodin po aplikaci CHT den 2,16 a 30

Načasování operace

Operace bude následovat 4-6 týdnů po ukončení CHT

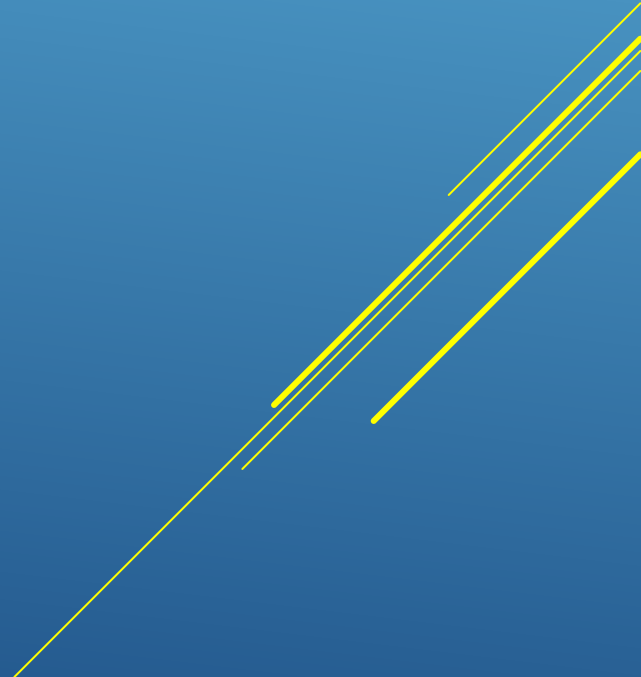
V jejich průběhu bude doplnění restagingu- CT břicha a pánve a kontrolní cystoskopie k posouzení odpovědi na léčbu

Pacienti, kteří mají progresi nemoci po CHT dle kontrol.CT nebo cystoskopie nejsou kandidáty na léčbu chemoterapií na basi platinového derivátu ať už v adjuvanci nebo v paliaci

Termín operace určíme buď ve chvíli kdy bude znám termín zahájení CHT nebo lépe po prvním cyklu CHT

METASTATICKÝ UROTELIÁLNÍ KARCINOM

MOŽNOSTI LÉČBY I. LINIE

- ▶ Založená na platinovém derivátu (cisplatina)
 - ▶ Gemcitabin/platina
 - ▶ MVAC
 - ▶ High - dose MVAC s růstovými faktory
- 

VÍME

- ▶ Jaký chemoterapeutický režim u pokročilého a metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře v II. linii léčby indikovat?

RŮZNÉ POHLEDY

Amerika:

- ▶ taxany a/nebo gemcitabin
- na podkladě jen několika malých nerandomizovaných studií fáze II

Evropa:

- ▶ vinflunin
- od roku 2009 na podkladě studie fáze III

PACLITAXEL

Studie fáze III

- ▶ počet: 1
- ▶ pouze v kombinaci s gem
- ▶ ne v monoterapii

Paclitaxel není registrován pro použití TCCU. ..v SPC není indikace TCCU. ...Užití off label

Různá dávkovací schémata

á 7 dní, á 14 dní, á 21 dní

iv

VINFLUNIN

▶ SPC Vinflunin - Terapeutické indikace

- ▶ Přípravek Javlor je určen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí po selhání předchozích režimů léčby obsahujících platinu.
- ▶ Účinnost a bezpečnost vinfluninu nebyly studovány u pacientů s výkonnostním stavem PS 2.
- ▶ Fáze II, III
- ▶ monoterapie
- ▶ 1x 21 denní aplikace

VÍME

- ▶ **Zda máme zhodnocenou kvalitu života v II. linii léčby?**
- 
- A decorative graphic consisting of several parallel yellow lines of varying lengths and orientations, located in the bottom right corner of the slide.

KVALITA ŽIVOTA

- ▶ Historicky, kvalita života (QOL) u pacientů, kteří podstupují chemoterapii v porovnání s BSC nebyla dostatečně hodnocená.

Fáze III studie vinflunin vs BSC.

- ▶ **Zlepšení klinického benefitu pro vinflunin** ve srovnání s BSC
- ▶ méně pacientů podstoupilo alespoň 1 paliativní radioterapii (4% oproti 24%),
- ▶ symptomatická léčba byla dodána podstatně později,
- ▶ a co je důležitější, v porovnání se samotnou BSC, **podání vinfluninu nevedlo ke snížení QOL související se zdravím** ($p = 0,66$).
- ▶ Tyto údaje ukazují, že chemoterapie, i když často spojována s nějakou mírou toxicity, nemusí nutně korelovat s horší kvalitou života v této podskupině nestabilních pacientů s pokročilým onemocněním.

VÍME

- ▶ **Jaký je vztah mezi jednotlivými léčebnými stupni?**

VZTAH MEZI JEDNOTLIVÝMI LÉČEBNÝMI STUPNI

- ▶ pozitivní vztah mezi trváním odpovědi na první linii chemoterapie a trváním odpovědi na druhou linii léčby
- ▶ pacienti s progresí po 18 měsících měli lepší odpověď na druhou linii.
- ▶ výsledky (PFS a OS) pacientů, kteří dostali předchozí adjuvantní chemoterapie se nelišily od pacientů, kteří byli dříve léčeni první linií chemoterapií pro metastatické onemocnění
- ▶ odpověď na léčbu druhé linie byla nezávislá od progresu po adjuvantní nebo primární indukční chemoterapii

Poléčebné sledování

- ▶ kontroly ve spádové urologické ambulanci, vhodná cystoskopie a CT vyšetření 3 měsíce po ukončení radioterapie, pal. CHT indikovat až při známkách jednoznačné progresse
- ▶ kontrola na onkologii při stabilizovaném stavu á 1 rok

