

# Srovnání efektu neoadjuvantní chemoterapie u nádorů močového měchýře cT2N0 a cT3-4N0.



Staník M<sup>1</sup>, Poprach A<sup>2</sup>, Bezděková M.<sup>3</sup>, Macík D<sup>1</sup>, Čapák I<sup>1</sup>, Hulová M<sup>1</sup>, Jarkovský J<sup>3</sup>, Lakomý R<sup>2</sup>, Doležel J<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika operační onkologie, Oddělení urologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

## CÍL

- U pacientů s uroteliálním karcinomem cT2-4aN0 je doporučena neoadjuvantní chemoterapie (NACH) před radikální cystektomií.
- Její přínos je větší u pokročilejších nádorů, u onemocnění cT2N0 je nutné léčit přibližně 20 pacientů ke zlepšení prognózy jednoho z nich (NNT – number needed to treat).
- Jednou z cest, jak omezit riziko nadbytečné toxické léčby, je selekce pacientů pomocí klinických rizikových faktorů jako jsou hydronefróza nebo lymfovaskulární invaze.
- Cílem práce je posoudit efekt NACH u nádorů cT2N0 a cT3-4N0 srovnáním se skupinou s okamžitou cystektomií a validace rizikových faktorů.

## METODY

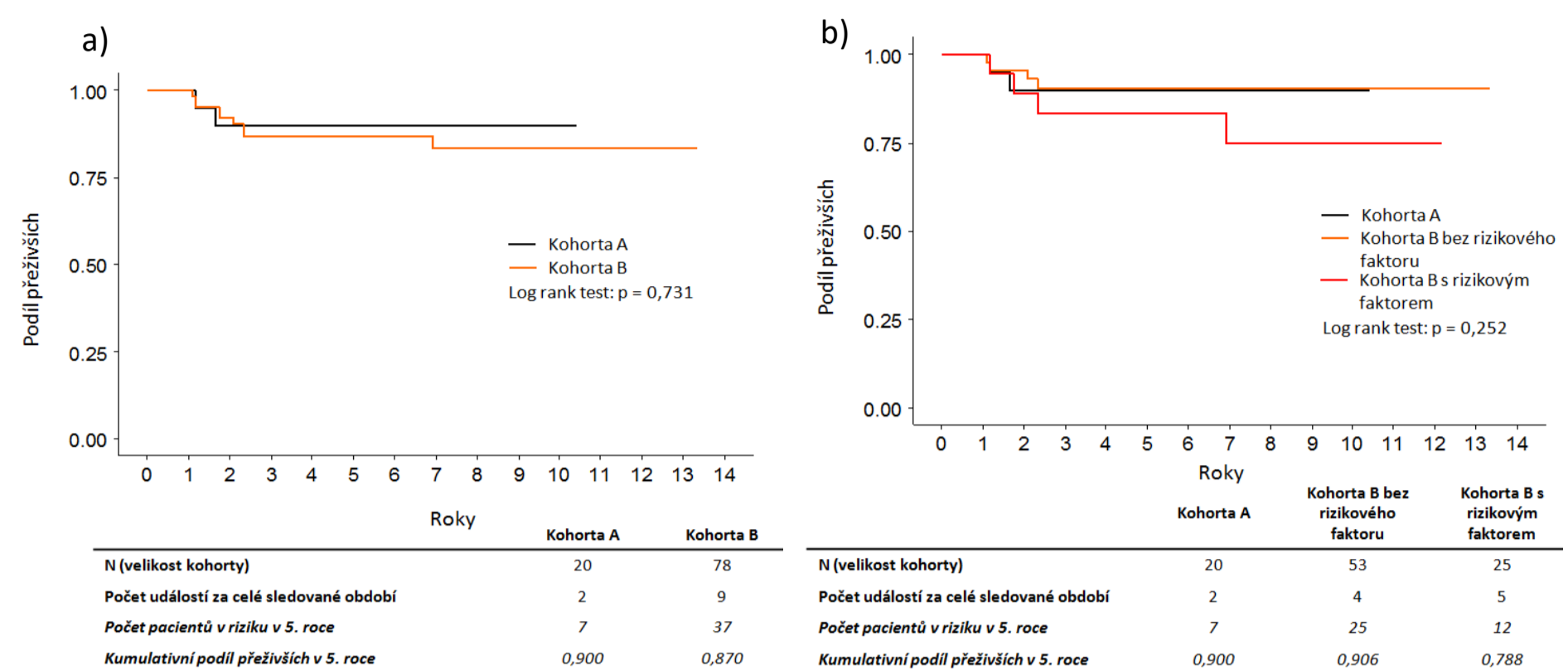
- Z ústavní databáze cystektomií bylo vybráno 126 konsekutivních pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře cT2-4aN0 za období 2006-2018.
- Od roku 2010 byla pacientům bez kontraindikací k podání cisplatinu aplikována NACH (20x u cT2N0, 19x u cT3-4N0), od roku 2015 u nádorů cT2N0 pouze v případě rizikových klinických faktorů (hydronefróza, lymfovaskulární invaze, variantní histologie).
- Pětileté nádorově specifické přežití (CSS) bylo zhodnoceno samostatně pro skupiny cT2N0 a cT3-4N0 s/bez NACH pomocí Kaplan-Meierových křivek a srovnání přežití v rámci podskupin pomocí log-rank testu. Zhodnocen byl vliv věku, pohlaví, celkového stavu (Charlson Comorbidity index), hydronefrózy, LVI a makroskopicky kompletní transuretrální resekcí měchýře na přežití pomocí Coxova regresního modelu. Posuzovali jsme absolutní procentuální benefit NACH a NNT.

## VÝSLEDKY

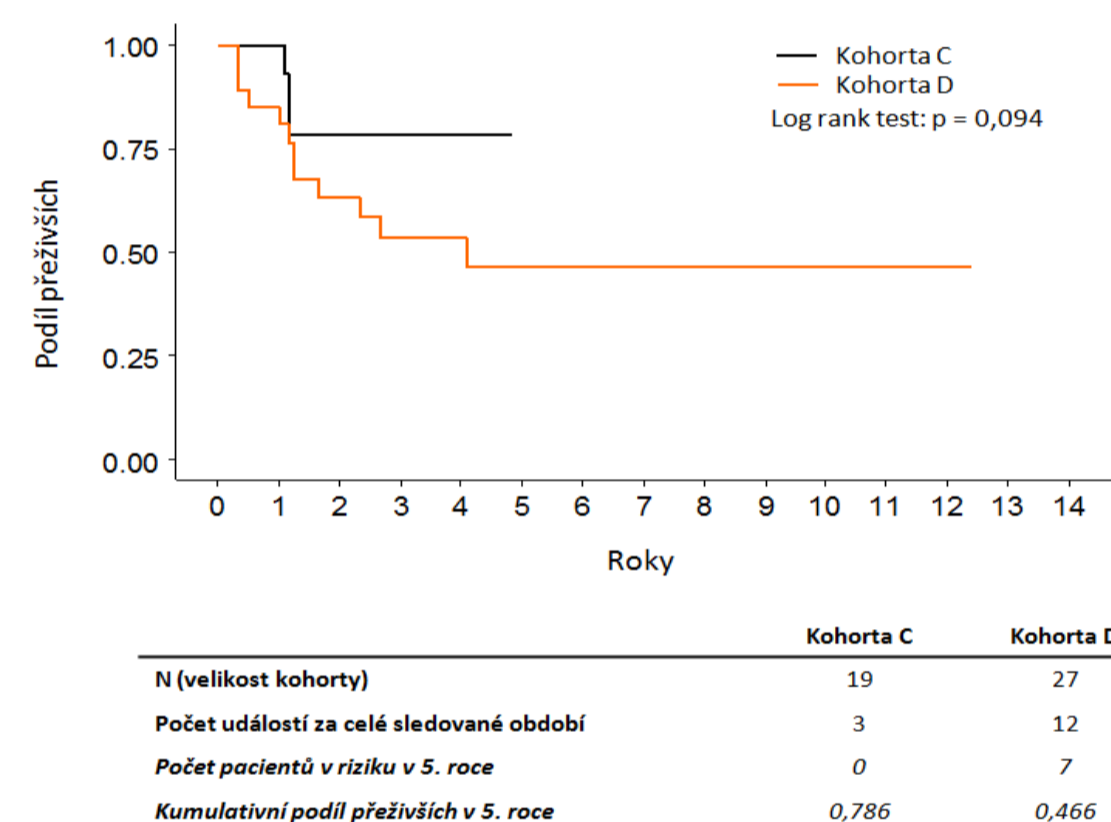
- V souboru bylo zastoupeno 98 cT2N0 a 46 cT3-4N0 pacientů, z nichž 20, resp. 19 dostalo NACH (Tab.1). Medián doby sledování u přeživších pacientů s/bez NACH byl 49 (IQR 30;59) resp. 58 měsíců (IQR 21;94). Medián odstraněných uzlin v souboru byl 21 (IQR 16;26).
- Pacienti s cT2N0 nádory bez NACH měli po cystektomii v 45% upstaging na pT3-4 nebo pN+. Alespoň jeden klinický rizikový faktor mělo 32% nemocných, u těchto pacientů byl prokázán upstaging až v 76%. Naopak, u žádného z 20 nemocných s NACH jsme nezaznamenali zhoršení patologického stádia.
- Pětileté CSS u nádorů cT2N0 nezáviselo na podání NACH: ve skupině bez chemoterapie dosáhlo 87% a ve skupině s NACH 90% (p=0,7) (Obr.1a). Pacienti bez NACH, kteří měli přítomen alespoň jeden rizikový faktor, měli nesignifikantně horší 5-leté CSS 79% versus 91% ve skupině bez rizikového faktoru (p=0,25) (Obr.1b).
- U nádorů cT3-4N0 bylo 5-leté nádorově-specifické přežití 79% versus 47% (p=0,09) v prospěch skupiny, která dostala NACH (Obr.2). Dle vícerozměrné analýzy nebyly výsledky u obou skupin ovlivněny komorbiditami nemocných (Tab.2).
- Z nemocných s nádory cT2N0 a cT3-4N0, kteří nedostali NACH před operací, dostalo chemoterapii adjuvantně 23%, resp. 44%.
- Při daném složení kohorty by ke zlepšení přežití jednoho nemocného bylo nutné léčit 33 pacientů s cT2N0 nádory, ale pouze tři s nádory cT3-4N0.

## ZÁVĚRY

- V našem souboru jsme prokázali větší prospěch z NACH u cT3-4N0 nádorů.
- V kohortě cT2N0 pacientů se 5-leté CSS nelišilo ve skupině s NACH ve srovnání se skupinou bez rizikových klinických faktorů, kteří podstoupili okamžitou cystektomií. Zdá se, že selekce cT2N0 pacientů na základě rizikových faktorů je bezpečným postupem, jak se vyhnout nadbytečné toxické léčbě u části nemocných.
- Nutný je vývoj nových prognostických a prediktivních molekulárních biomarkerů, které umožní lepší výběr nemocných k chemoterapii.



Obr.1 Srovnání nádorově-specifického přežití u pacientů s cT2N0 nádory podle podání neoadjuvantní chemoterapie (a). Srovnání přežití s přihlédnutím na přítomnost rizikového klinického faktoru u nemocných s cT2N0 nádorem bez neoadjuvantní chemoterapie (b).



Obr.2 Srovnání nádorově-specifického přežití u pacientů s cT3-4N0 nádory podle podání neoadjuvantní chemoterapie.

proměnná	cT2N0 s NACH	cT2N0 bez NACH	p hodnota	cT3-4N0 s NACH	cT3-4N0 bez NACH	p hodnota
věk	62,5 ± 8,8	66,1 ± 8,8	0,12	61,5 ± 7,1	70,2 ± 9,5	0,001
pohlaví: muži	75%	64%	0,36	74%	59%	0,32
ženy	25%	36%		26%	41%	
CCI: 0	70%	49%	0,06	74%	37%	0,001
1	25%	32%		26%	26%	
2+	5%	19%		0%	37%	
rizikový KF	55%	68%	0,28	53%	56%	0,85
pT0-1	80%	38%	0,0002	58%	11%	0,0005
pT2	20%	27%		16%	22%	
pT3-4	0%	37%		26%	77%	
pN0	100%	78%	0,02	100%	55%	0,0004
pN1-3	0%	22%		0%	45%	

Tab. 1 Charakteristika souboru. Srovnání složení kohort s bez neoadjuvantní chemoterapie. CCI – Charlson Comorbidity Index. KF – klinický faktor. NACH – neoadjuvantní chemoterapie.

		Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Pohlaví	Žena (muž ref.)	0,241	1,941	0,641	5,876
Neoadjuvantní chemoterapie	Ano (ne ref.)	0,444	0,581	0,144	2,333
CCI bez nádoru	0	0,202			
CCI bez nádoru	1	0,437	1,691	0,449	6,366
CCI bez nádoru	2+	0,074	3,640	0,884	14,993

Tab. 2 Multivariátní Coxova regresní analýza hodnotící vliv klinicko-patologických parametrů na nádorově-specifické přežití u pacientů s cT3-4N0 onemocněním. CCI – Charlson Comorbidity Index