

Jadwiga Nowak-Sadzikowska,
Jerzy Jakubowicz

Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej
Centrum Onkologii im Marii Skłodow-
skiej-Curie Oddział w Krakowie
Kierownik: dr n med. Jerzy Jakubowicz

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Jadwiga Nowak-Sadzikowska
Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej
Centrum Onkologii im Marii Skłodow-
skiej-Curie Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: z5sadzik@cyfronet.krakow.pl

Received: 17.03.2011
Accepted: 24.03.2011
Published: 26.09.2011

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	3505/3016
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	76

Conservative treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer

Leczenie zachowawcze inwazyjnego naciekają- cego mięśniówkę właściwą raka pęcherza moczowego

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Curative treatment options for invasive bladder cancer include radical cystectomy and therapeutic strategies with bladder preservation. The standard of treatment for muscle-invasive carcinoma of the bladder is radical cystectomy.

Combined conservative therapy in selected patients can achieve 5-year survival rates of 50%-63%, and approximately 75% of surviving patients maintained their bladder.

Conservative local treatment – transurethral resection and radiotherapy allows to obtain 5-year survival within 20%-40% range. Many studies have been conducted to improve the results of radiotherapy in treatment of invasive bladder cancer by escalation of total dose, adoption of altered fractionation, reduction in overall treatment time, combining teletherapy with brachytherapy or using radiosensitizers.

Low local control and high rate of distant metastases led to systemic chemotherapy being incorporated into local treatment of invasive bladder cancer.

A meta-analysis assessing the effect of neoadjuvant platinum based combination chemotherapy showed a significant benefit to overall survival. However, the results of the randomized trial comparing radiotherapy and concurrent chemotherapy with or without neoadjuvant chemotherapy reported no differences in terms of treatment results. Also adjuvant chemotherapy after the completion of the chemoradiotherapy in patients with invasive bladder cancer doesn't improve overall survival compared with chemoradiotherapy. The presented data suggested that prolongation of treatment time could have an unfavourable effect. Chemotherapeutic agents such as cisplatin, gemcitabine, 5Fu, paclitaxel are usually used with concurrent radiation due to their cytotoxic and radiosensitizing properties. Also targeted therapy has been introduced to organ-sparing treatment of invasive bladder cancer.

Selection of patients for bladder preservation, the optimal management of delivering chemotherapy (sequentially or concurrently), chemotherapy regimens, altered radiotherapy fractionation and technique, the toxicity of treatment, the effect of therapy on quality of life, remain to be determined.

Key words: bladder cancer, radiotherapy, chemotherapy, transurethral resection, bladder preservation

Streszczenie

Leczenie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego można podzielić na dwie grupy: z oszczędzeniem pęcherza i chirurgiczne. Standardem leczenia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest radykalna cystektomia.

Radykalne skojarzone leczenie zachowawcze pozwala na uzyskanie 5 letnich przeżyć całkowitych wahających się od 50% do 63%, przy zachowaniu u trzech czwartych chorych prawidłowo funkcjonującego pęcherza.

5 letnie przeżycia całkowite chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego leczonych miejscowo: TURBT z następową radioterapią wynoszą od 20-40%. Prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu poprawę wyników leczenia napromienianiem inwazyjnego raka pęcherza moczowego poprzez: podwyższenie całkowitej dawki radioterapii, stosowanie niekonwencjonalnych metod frakcjonacji, kojarzenie tele i brachyterapii, podawanie środków radiouczulających.

Duże ryzyko nawrotu choroby oraz wysoki odsetek przerzutów odległych spowodowały podjęcie prób poprawy terapii miejscowej poprzez włączenie leczenia systemowego.

Metaanaliza oceniająca wpływ indukcyjnej chemioterapii w leczeniu chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego wykazała znamienne poprawę przeżyć całkowitych przy zastosowaniu leczenia chemicznego w oparciu o cisplatynę przed leczeniem miejscowym. Jednakże prospektywne randomizowane badania kliniczne wykazało, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej przed równoczesną chemioradioterapią u chorych na inwazyjnego raka pęcherza

nie poprawia wyników leczenia w porównaniu do samodzielnej chemioradioterapii. Także próby zastosowania chemioterapii uzupełniającej po równoczesowej chemioradioterapii nie wykazały wpływu na przeżycia całkowite. Przedstawione dane sugerują niekorzystny wpływ przedłużania całkowitego czasu leczenia. Chemioterapeutyki takie jak cisplatyna, gemcytabina, 5 Fu, paklitaxel są najczęściej wykorzystywane w leczeniu skojarzonym z radioterapią ze względu na ich własności cytotoksyczne jak i radiouczulające. Podejmowane są również badania z zastosowaniem terapii celowanej w skojarzonym radykalnym leczeniu zachowawczym inwazyjnego raka pęcherza moczowego.

Wyjaśnienia wymagają takie kwestie jak: dobór chorych do leczenia zachowawczego, optymalne schematy leczenia chemicznego, modyfikacja technik i sposobu frakcjonacji napromieniania, sekwencyjność prowadzonej terapii, jej toksyczność oraz wpływ na jakość życia.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, radioterapia, chemioterapia, elektroresekcja przeczwkowa, leczenie z zachowaniem pęcherza

INTRODUCTION

Bladder cancer is the second most common cancer of the urogenital system. In Poland, cases of bladder cancer are in the fourth position in terms of frequency, which constitutes 6.5% of all cancers, while in women this percentage is 1.7% [1]. It is estimated that in the group of patients with bladder cancer about one third of cases is invasive carcinoma infiltrating the proper muscles of the bladder. The incidence of bladder cancer increases with age. The average age of patients diagnosed with bladder cancer is 64-68 years, which requires the inclusion of comorbidities in taking therapeutic decisions.

Treatment of patients with invasive bladder cancer can be divided into two groups: bladder sparing treatment and surgical treatment (radical cystectomy). Standard treatment of invasive bladder cancer is radical cystectomy. A retrospective review of data from the literature indicates that radical cystectomy seems to offer a better chance of successful treatment [2-5]. However, there no prospective randomized clinical trial has been conducted to compare radical surgery with conservative treatment. Conducting such a trial would be very difficult due to the lack of approval of randomization by patients: conservative treatment versus surgery [6, 7]. It should be emphasized that patients in worse general condition, with serious underlying medical conditions and at a higher clinical stage or who do not agree to surgical treatment are qualified to the conservative treatment group. Therefore, assessment of conservative treatment in patients with invasive bladder cancer can only be made by comparing it with the results of surgical treatment in non-randomized trials, in a historic group or from other sites.

Combination causal therapy that allows to preserve the organ in many cancers (e.g. breast cancer, rectal cancer, cancer of the larynx) is now a standard procedure. Treatment that allows to preserve the bladder is a subject of numerous clinical studies. Treatment of patients with invasive bladder cancer should include three essential elements: locoregional treatment and elimination of potential micrometastases while maintaining good quality of life of patients.

WSTĘP

Rak pęcherza jest drugim najczęstszym nowotworem układu moczowo-płciowego. W Polsce zachorowania na raka pęcherza moczowego wśród mężczyzn lokują się na czwartym miejscu, stanowiąc 6,5 % wszystkich nowotworów, u kobiet stanowią 1,7 % [1]. Ocenia się, że w grupie chorych na raka pęcherza moczowego około jedna trzecia to inwazyjny rak naciekający mięśniówkę właściwą pęcherza. Częstość występowania raka pęcherza moczowego wzrasta z wiekiem. Średnia wieku chorych, u których rozpoznaje się raka pęcherza moczowego wynosi 64-68 lat, co wymaga uwzględnienia schorzeń współistniejących przy ustalaniu decyzji terapeutycznych.

Leczenie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego można podzielić na dwie grupy: z oszczędzeniem pęcherza i chirurgiczne (radykalna cystektomia). Standardem leczenia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest radykalna cystektomia. Przegląd retrospektywnych danych z piśmiennictwa wskazuje, że radykalna cystektomia wydaje się stwarzać większą szansę wyleczenia [2-5]. Jednakże nie przeprowadzono żadnego prospektywnego randomizowanego badania klinicznego porównującego radykalne leczenie chirurgiczne z leczeniem zachowawczym. Przeprowadzenie takiego doświadczenia byłoby bardzo trudne ze względu na brak akceptacji przez chorych randomizacji: leczenie oszczędzające versus operacja [6,7]. Podkreślić należy, że do grupy leczonej zachowawczo kwalifikowani są chorzy w gorszym stanie ogólnym, z poważnymi schorzeniami współistniejącymi oraz w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego lub pacjenci nie wyrażający zgody na leczenie chirurgiczne. Zatem ocenę leczenia oszczędzającego narząd u chorych na inwazyjnego raka pęcherza można jedynie przeprowadzić poprzez porównanie z wynikami leczenia operacyjnego w badaniach nierandomizowanych, w grupie historycznej czy z innych ośrodków.

Skojarzone leczenie przyczynowe pozwalające zachować narząd w wielu chorobach nowotworowych (np. rak piersi, rak odbytu, rak krtani) stanowi obecnie standard postępowania. Leczenie pozwalające zachować pęcherz moczowy jest przedmiotem licznych badań klinicznych.

The conservative treatment of invasive bladder cancer uses different methods: transurethral resection of the bladder (TURB), radiotherapy and chemotherapy. Numerous studies describing the combined treatment using all these conservative methods present results that are comparable with cystectomy [7-16]. Radical combination treatment allows for 5-year overall survival ranging from 50% to 63%, with preserving a functioning bladder in three quarters of patients. Cystectomy is performed in patients who did not achieve complete remission or in the case of relapse after conservative treatment. However, the determination of optimal regimens of chemotherapy and radiotherapy, sequencing or concurrence of treatment requires further studies.

CONSERVATIVE LOCAL TREATMENT

TURB consists in a radical resection of the bladder tumour within normal tissues. In a selected group of patients with invasive bladder cancer - a single infiltration, with a diameter of less than 2 cm, a minimum penetration to muscles - TURB may be an independent method of treatment [17]. The basic premise for TURB as the only treatment is to perform a radical resection. Confirmation of radical treatment is lack of tumour cells in the biopsy material, collected from the deep layer of muscles of the bladder wall, the lodge after the removed tumour, with a margin of about 1-2 cm of macroscopically unchanged mucosa of the bladder, or reTURB.

However, in most patients with invasive cancer infiltrating the proper muscles, TURB, due to lack of a possibility to perform radical surgery, is only a palliative way of proceeding or is an element of conservative treatment with the intention of successful treatment.

One of the most important prognostic factors for radical conservative treatment is the degree of how radical the TURB was, which closely correlates with the degree of advancement T and the model of tumour growth. 5-year overall survival of patients with T1-4 bladder cancer treated with TURB followed by radiotherapy or chemoradiotherapy in Erlangen, were respectively 81%, 53% and 31% after a radical TURB procedure, after microscopically non-radical TURB and after a macroscopically non-radical TURB [18]

Combination local therapy: TURBT followed by radiotherapy allows for 5-year overall survival in patients with invasive bladder cancer infiltrating the muscles, ranging from 20-40%, and specific survivals ranging from 31-56.8% [4, 19-23].

Terapia chorych na inwazyjnego raka pęcherza powinna uwzględniać trzy istotne elementy: leczenie lokoregionalne oraz eliminację potencjalnych mikroprzerzutów przy zachowaniu dobrej jakości życia chorych.

W leczeniu zachowawczym inwazyjnego raka pęcherza moczowego wykorzystujemy różne metody: elektroskopcję przezcewkową guza pęcherza (TURB), radioterapię i chemioterapię. Liczne prace opisujące skojarzone leczenie wykorzystujące wszystkie wymienione metody zachowawcze przedstawiają wyniki porównywalne z cystectomią [7-16]. Radykalne skojarzone leczenie pozwala na uzyskanie 5 letnich przeżyć całkowitych wahających się od 50% do 63%, przy zachowaniu u trzech czwartych chorych prawidłowo funkcjonującego pęcherza. Cystektomia wykonywana jest u chorych, u których nie uzyskano całkowitej remisji lub w przypadku nawrotu po leczeniu zachowawczym. Jednakże ustalenie optymalnych schematów chemioterapii i radioterapii, sekwencyjność lub równoczesność stosowanego leczenia wymagają dalszych badań.

ZACHOWAWCZE LECZENIE MIEJSCOWE

TURB polega na wykonaniu maksymalnie radykalnej resekcji guza pęcherza w granicach zdrowych tkanek. W wyselekcjonowanej grupie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego - pojedynczy naciek, o średnicy poniżej 2 cm, minimalnie przechodzenie na mięśniówkę - TURB może być samodzielną metodą leczenia [17]. Podstawowym założeniem dla TURB jako samodzielnego leczenia jest wykonanie radykalnej resekcji. Potwierdzeniem radykalności jest brak utkania nowotworowego w materiale z biopsji, z pobraniem głębokiej warstwy mięśniowej ściany pęcherza, z łoży po usuniętym guzie wraz z marginesem ok. 1-2 cm makroskopowo niezmięnionej śluzówki pęcherza lub reTURB.

Jednakże u większości chorych na inwazyjnego raka naciekającego mięśniówkę właściwą elektroskopcją przezcewkową, ze względu na brak możliwości wykonania radykalnego zabiegu, jest jedynie paliatywnym sposobem postępowania lub stanowi element skojarzonego leczenia zachowawczego z intencją wyleczenia.

Jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych radykalnego leczenia zachowawczego jest stopień radykalność zabiegu TURB, który ściśle koreluje ze stopniem zawansowania T i sposobem wzrostu guza. 5-letnie przeżycia całkowite chorych na raka pęcherza moczowego T1-4 leczonych TURB z następową radioterapią lub chemioradioterapią w Erlangen, wynosiły odpowiednio 81%, 53% i 31%, po radykalnym zabiegu TURB, po mikroskopowo nieradykalnym TURB i makroskopowo nieradykalnym TURB [18]

Skojarzone leczenie miejscowe: TURBT z następową radioterapią pozwala na uzyskanie 5 letnich przeżyć całkowitych u chorych na inwazyjnego, naciekającego mięśniówkę raka pęcherza moczowego, wynoszących od 20-40% i przeżyć specyficznych wahających się od 31-56,8% [4,19-23].

Retrospective British studies comparing radical radiotherapy with radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer showed no differences in 5-year total and specific survival and survival without recurrence, despite a significantly older age of the irradiated patients [22, 23]. In the assessment by Kotwal et al involving patients treated in 1996-2000, 5-year overall survival in the irradiated and operated group, were respectively 34.6% and 41.3% ($p = 0.392$) [22]. Comparing patients treated in 1996-2000 and 2002-2006 there was an increase in the average age of the irradiated patients, while the age of the operated patients remained unchanged, 75.3 years vs. 78.4 years in the irradiated group and 68.2 years vs. 67.9 years in the operated group.

Currently it is impossible to compare the results of radical radiotherapy with radical cystectomy, due to the extensive use of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in patients undergoing surgical treatment.

Although retrospectively evaluated results of conventional radiotherapy are comparable with the results of surgical treatment, there is still a need to improve local control. Numerous clinical trials are conducted, aimed at improving the results of radiation treatment of invasive bladder cancer by: increasing the total dose of radiotherapy, the use of unconventional methods of fractionating, combining tele- and brachytherapy, the administration of radiosensitizing agents [11, 24-39].

Retrospective studies assessing the response to the increase of the total dose demonstrated the dose - effect relation [20-21,30-32]. At doses below 60 Gy worse outcomes were observed [20-21, 30-31]. The study by Pollack et al suggests greater effectiveness of radiotherapy for T2 and T3 bladder cancer with a total dose ≥ 70 Gy ($p=0.07$) [32].

The recommended total dose, conventionally fractionated, for the treatment of invasive bladder cancer ranges from 60 to 70 Gy [20-21].

Currently used modern techniques of irradiation: conformal radiotherapy, setting of markers in the bladder in the tumour's projection, reduction of the irradiated area through the use of therapy verification systems, allow further dose escalation while maintaining acceptable toxicity of treatment [33-37].

The high rate of complications is also caused by administration of high doses in the minor pelvic area. The value of irradiation of the bladder with pelvic lymph nodes, evaluated as N_0 is controversial. Retrospective analyses comparing the results of irradiation of the minor pelvic area and the area limited to the bladder along with the tumour with the margin are contradictory [38-40]. Limitation of the irradiated area to the bladder along with the tumour with a margin significantly reduces the volume of healthy tissue irradiated with a high dose, which reduces the toxicity of treatment.

W retrospektywnych badaniach brytyjskich porównujących radykalną radioterapię z radykalną cystectomią u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego nie wykazano różnic w 5-letnich przeżyciach całkowitych, specyficznych i bez nawrotu choroby pomimo znamienne starszego wieku chorych napromienianych [22,23]. W ocenie Kotwala i wsp. obejmującej chorych leczonych w latach 1996-2000 5-letnie przeżycia całkowite, w grupie napromienianej i operowanej, wynosiły odpowiednio 34,6% i 41,3% ($p=0,392$) [22]. Porównując chorych leczonych w latach 1996-2000 i 2002-2006 zauważono wzrost średniej wieku chorych napromienianych przy niezmiennym się wieku chorych operowanych, 75,3 lat vs 78,4 lat w grupie napromienianej i 68,2 lat vs 67,9 lat w grupie operowanej.

Aktualnie niemożliwe jest porównanie wyników radykalnej radioterapii z radykalną cystectomią, ze względu na szerokie zastosowanie neoadiuwantowej lub adiuwantowej chemioterapii u chorych leczonych operacyjnie.

Jakkolwiek oceniane retrospektywnie wyniki konwencjonalnej radioterapii są porównywalne z wynikami leczenia chirurgicznego, ciągle istnieje potrzeba poprawy kontroli miejscowej. Prowadzone są liczne badania kliniczne mające na celu poprawę wyników leczenia napromienianiem inwazyjnego raka pęcherza moczowego poprzez: podwyższanie całkowitej dawki radioterapii, stosowanie niekonwencjonalnych metod frakcjonacji, kojarzenie tele i brachyterapii, podawanie środków radiouczulających [11,24-39].

W retrospektywnych badaniach oceniających odpowiedź na zwiększanie dawki całkowitej wykazano zależność dawka – efekt [20-21,30-32]. Przy zastosowaniu dawki poniżej 60 Gy obserwowano gorsze wyniki leczenia [20-21,30-31]. Badanie Pollack i wsp. sugeruje większą skuteczność napromieniania chorych na raka pęcherza moczowego T2 i T3 dawką całkowitą ≥ 70 Gy ($p=0.07$) [32].

Zalecana dawka całkowita, frakcjonowana konwencjonalnie, w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego waha się od 60 do 70 Gy [20-21].

Stosowane obecnie nowoczesne techniki napromieniania: konformalna radioterapia, zakładanie znaczników do pęcherza w rzucie guza, ograniczanie obszaru napromieniania poprzez stosowanie systemów weryfikacji leczenia umożliwiają dalszą eskalację dawki przy zachowaniu akceptowalnej toksyczności leczenia [33-37].

Wysoki odsetek powikłań jest również spowodowany podawaniem wysokiej dawki na obszar miednicy mniejszej. Wartość leczenia napromienianiem pęcherza wraz z węzłami chłonnymi miednicy, ocenianymi jako N_0 jest kontrowersyjna. Retrospektywne analizy porównujące wyniki napromieniania terenu miednicy mniejszej i obszaru ograniczonego do pęcherza wraz z guzem z margines są sprzeczne [38-40]. Zawężenie obszaru napromienianego do pęcherza moczowego wraz z guzem z marginesem znacznie zmniejsza objętość zdrowych tkanek napromienianych wysoką dawką, redukując toksyczność leczenia.

Further reduction of the irradiated area to the bladder tumour with a margin is a subject of clinical trials. In a prospective randomized study, limitation of the irradiated area to the bladder tumour with a margin made it possible to increase the dose while maintaining local control and acceptable toxicity, with no effect on the overall survival [41].

The main reason for the failure of conventional radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer is the failure of local treatment and recurrence observed in approximately half of patients within one to two years, which indicates a rapid proliferation of clonogenic cells [4, 19, 20]. In a retrospective analysis performed by Maciejewski and Majewski, the time of doubling of transitional cell bladder cancer is 5-8 days, the accelerated repopulation of clonogenic tumor cells becomes visible in the 5th-6th week of conventionally fractionated radiotherapy [42]. Assessment of the rate of growth of transitional cell bladder cancer based on an index of binding bromodeoxyuridine also indicates short potential doubling time of 3-8 days [43].

Various attempts are made to break this negative effect by reducing the total time of treatment, using unconventional fractionation of the radiation dose. However, the role of the total duration of therapy in the treatment of bladder cancer is still an unsolved problem [30, 31, 44-46]. Some authors have suggested adverse effects of prolonged time of treatment, others believe that the assessment of an impact of the total duration of treatment on outcomes is difficult to prove, or they even do not observe statistically significant relations. In a prospective randomized trial, Horwich et al showed no improvement in the group of patients with T2 and T3 invasive bladder cancer treated with accelerated radiotherapy compared with the classical fractionating [46].

SYSTEMIC TREATMENT OF INVASIVE BLADDER CANCER

High risk of relapse and a high percentage of distant metastases led to attempts to improve local therapy by administration of systemic therapy. Chemotherapy may be used apart from the local treatment (induction chemotherapy), after it (adjuvant chemotherapy), or concurrently.

Bladder cancer responds to chemotherapy, treatment of patients with metastatic disease gives objective responses of 12% -73% and complete responses of 0-35% [47-9]. Cisplatin is considered the most active drug used alone. In a randomized prospective clinical trial, improved survival was demonstrated while using multidrug MVAC regimen (methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin) as compared to cisplatin alone [48]. MVAC chemotherapy, despite a high response to treatment, allows to obtain very small percentage of long-term survivals (3.7% of 5-year survivals), with very high toxicity (treatment-related deaths - 4%). Numerous studies are conducted to evaluate other treatment regimens

Dalsze zmniejszanie obszaru napromienianego do guza pęcherza z marginesem jest przedmiotem badań klinicznych. W prospektywnym randomizowanym badaniu ograniczenie pola napromienianego do guza pęcherza z marginesem umożliwiło zwiększenie dawki przy zachowanej kontroli miejscowej i akceptowalnej toksyczności, jednakże bez wpływu na przeżycie całkowite [41].

Główną przyczyną niepowodzenia konwencjonalnej radioterapii w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest niewyleczenie miejscowe i wznowa obserwowana u około połowy chorych w okresie od roku do 2 lat, co wskazuje na szybką proliferację komórek klonogennych [4,19,20]. W retrospektywnej analizie Maciejewskiego i Majewskiego potencjalny czas podwojenia przejściowokomórkowego raka pęcherza moczowego wynosi 5-8 dni, przyspieszona repopulacja komórek klonogennych guza staje się widoczna w 5-6 tygodniu konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii [42]. Ocena szybkości wzrostu przejściowokomórkowego raka pęcherza moczowego na podstawie indeksu wiązania bromodeoksyurydyny (IWBrdUrd) również wskazuje na krótki potencjalny czas podwojenia wynoszący od 3-8 dni [43].

Podejmowane są różne próby przełamania tego niekorzystnego efektu poprzez skrócenie całkowitego czasu leczenia, przy zastosowaniu niekonwencjonalnej frakcji dawki promieniowania. Jednakże rola całkowitego czasu leczenia w leczeniu raka pęcherza moczowego stanowi ciągle nierozwiązany problem [30,31,44-46]. Niektórzy autorzy sugerują niekorzystny wpływ wydłużonego czasu terapii, inni uważają, że ocena wpływu całkowitego czasu leczenia na wyniki leczenia jest trudna do wykazania lub nawet nie obserwują znamiennej statystycznych zależności. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym Horwich i wsp. nie wykazali poprawy wyników w grupie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego T2 i T3 leczonych napromienianiem przyspieszoną w porównaniu z klasyczną frakcją [46].

LECZENIE SYSTEMOWE INWAZYJNEGO RAKA PĘCZERZA MOCZOWEGO

Duże ryzyko nawrotu choroby oraz wysoki odsetek przerzutów odległych spowodowały podjęcie prób poprawy terapii miejscowej poprzez włączenie leczenia systemowego. Chemioterapia może być stosowana przed leczeniem miejscowym (chemioterapia indukcyjna), po jego zakończeniu (chemioterapia uzupełniająca) lub równocześnie.

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem chemiowrażliwym, w leczeniu pacjentów z chorobą przerzutową uzyskuje się odpowiedzi obiektywne rzędu 12%-73% oraz odpowiedzi całkowite 0-35% [47-9]. Cisplatyna uznawana jest za najbardziej aktywny lek stosowany w monoterapii. W randomizowanym prospektywnym badaniu klinicznym wykazano poprawę przeżycia przy zastosowaniu schematu wielolekowego MVAC (metotrekstat, vinblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) w porównaniu do samej cisplatyny [48]. Chemioterapia według sche-

allowing to obtain a high response to treatment with smaller toxicity. In a prospective randomized trial comparing MVAC program with the CG regimen (cisplatin, gemcitabine) comparable survivals were achieved, with smaller toxicity of CG treatment [49].

Although numerous prospective clinical trials were carried out to evaluate the effect of induction chemotherapy in patients with invasive bladder cancer, it is still not resolved whether this treatment affects overall survival [50-4]. A meta-analysis evaluating the impact of induction chemotherapy on the treatment of patients with invasive bladder cancer showed a significant improvement in overall survival (increase from 45% to 50%), 13% reduction of the risk of death due to an underlying disease in case of administration of chemotherapy based on cisplatin administered before local treatment [55]. Beneficial effect of induction chemotherapy was observed regardless of the type of local treatment or surgical treatment.

However, a prospective randomized clinical trial showed that the use of induction chemotherapy before concurrent chemoradiotherapy in patients with invasive bladder cancer does not improve the results of local treatment, survival without metastases and overall survival compared with chemoradiotherapy alone [56]. In the conducted study only 67% of patients received the assigned treatment: two series of CMV induction chemotherapy followed by simultaneous chemoradiotherapy based on cisplatin, compared with 81% of patients treated with chemoradiotherapy alone, without induction chemotherapy.

Also attempts to use adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy showed no effect on overall survival [11]. High toxicity of the administered therapy regimens was observed. In the RTOG 97-06 study, only 40% of patients received the planned three series of adjuvant chemotherapy after concurrent CMV chemoradiotherapy [11].

The presented data suggest an adverse effect of extending the total duration of treatment. Currently the most commonly used regimen of conservative treatment of invasive bladder cancer is concurrent chemoradiotherapy. Chemotherapeutic agents such as cisplatin, gemcitabine, 5 Fu, paclitaxel are most often used in combination with radiation therapy due to their cytotoxic and radiosensitizing properties.

matu MVAC pomimo wysokiej odpowiedzi na leczenie, pozwala uzyskać bardzo niewielkie odsetki przeżyć odległych (3,7% przeżyć 5-letnich), przy bardzo wysokiej toksyczności (zgony związane z leczeniem 4%). Podejmowane są liczne badania oceniające inne schematy leczenia pozwalające uzyskać wysoką odpowiedź na leczenia przy mniejszej toksyczności. W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym porównującym program MVAC ze schematem CG (cisplatin, gemcytabina) uzyskano porównywalne przeżycia chorych przy mniejszej toksyczności leczenia CG [49].

Pomimo przeprowadzonych licznych prospektywnych badań klinicznych oceniających wpływ chemioterapii indukcyjnej u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego nadal nie rozstrzygnięto czy leczenie to wpływa na przeżycia całkowite [50-4]. Metaanaliza oceniająca wpływ indukcyjnej chemioterapii w leczeniu chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego wykazała znamienne poprawę przeżyć całkowitych (wzrost z 45% do 50%), 13% redukcje ryzyka zgonu z powodu choroby podstawowej przy zastosowaniu leczenia chemicznego w oparciu o cisplatinę przed leczeniem miejscowym [55]. Korzystny efekt chemioterapii indukcyjnej obserwowano niezależnie od typu leczenia miejscowego operacyjnego czy chirurgicznego.

Jednakże prospektywne randomizowane badanie kliniczne wykazało, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej przed równoczesną chemioradioterapią u chorych na inwazyjnego raka pęcherza nie poprawia wyników leczenia miejscowego, przeżyć bez przerzutów i przeżyć całkowitych, w porównaniu do samodzielnej chemioradioterapii [56]. W prowadzonym badaniu tylko 67% chorych otrzymało zaplanowane leczenie: dwie serie indukcyjnej chemioterapii CMV z następową równoczesną chemio radioterapią w oparciu o cisplatinę w porównaniu z 81% chorych leczonych samodzielną chemio radioterapią bez chemioterapii indukcyjnej.

Także próby zastosowania chemioterapii uzupełniającej po równoczesnej chemio radioterapii nie wykazały wpływu na przeżycia całkowite [11]. Obserwowano wysoką toksyczność stosowanych schematów leczenia. W badaniu RTOG 97-06 tylko 40% chorych otrzymało zaplanowane trzy serie uzupełniającej chemioterapii CMV po równoczesnej chemioradioterapii [11].

Przedstawione dane sugerują niekorzystny wpływ przedłużania całkowitego czasu leczenia. Aktualnie najczęściej stosowanym schematem leczenia zachowawczego inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest równoczesne stosowanie chemioradioterapii. Chemioterapeutyki takie jak cisplatin, gemcytabina, 5 Fu, paklitaxel są najczęściej wykorzystywane w leczeniu skojarzonym z radioterapią ze względu na ich własności cytotoksyczne jak i radioczułujące.

Badania kliniczne dotyczące podawania cisplatin w trakcie napromieniania chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pęcherza moczowego wykazały współczynniki całkowitej odpowiedzi sięgające do 80% przy akceptowalnej toksyczności leczenia [7,9,11,14,16,25,57-62].

Clinical trials concerning administration of cisplatin during radiotherapy in patients with primary invasive bladder cancer have shown overall response rates of up to 80% with acceptable toxicity of treatment [7, 9, 11, 14, 16, 25, 57-62].

One prospective randomized trial comparing chemoradiotherapy combined with irradiation alone showed an improvement of local cure with no significant effect on overall survival [57].

In a retrospective clinical study with a group of 415 patients, combined chemoradiotherapy based on platinum compounds significantly increased the percentage of total remissions and overall survival as compared with radiotherapy alone [7]. Chemotherapy: cisplatin (25mg/m² iv in 30 min infusion for 5 consecutive days) or carboplatin (60mg/m² iv in 30 min infusion for 5 consecutive days) or cisplatin (20mg/m² iv in 30 min infusion for 5 consecutive days) with 5FU (600mg/m² continuous infusion of 120 hours) was administered in the first and fifth week of radiotherapy (total dose to the bladder 45-69.4 Gy, conventionally fractionated) [7, 13].

Studies in a group of patients with invasive bladder cancer after TURB procedure with induction chemoradiotherapy based on cisplatin demonstrated high efficacy of conservative medical treatment, with acceptable toxicity [11, 15, 56, 63]. The total projected survival of 5 and 10 years were respectively 54% and 36%, for T2 62% and 41%, for T3-T4a 47% and 31%. The first stage of treatment consisted in administration of a total dose of approximately 40 Gy (fractionated conventionally or unconventionally) in combination with concurrent chemotherapy with cisplatin or cisplatin with 5 Fu. About three weeks after the induction, a response to the treatment was evaluated. In patients with complete response, the chemoradiotherapy was continued until a total dose of about 65Gy, in the remaining patients radical cystectomy was performed. Depending on the protocols of procedure: TURB followed by concurrent induction and consolidation chemoradiotherapy constituted full treatment or were combined with induction or adjuvant multidrug chemotherapy.

The use of low daily doses of cisplatin in combination with radiotherapy in the treatment of head and neck cancers improved the outcomes of treatment and reduced its toxicity, as compared with serial administration of high doses [65-6]. The use of low daily doses of cisplatin in chemoradiotherapy of patients with invasive bladder cancer was presented in a pilot study and it yielded relatively good results of treatment with acceptable toxicity, even in elderly patients (median age 74 years) [25].

Studies on the use of other drugs, mainly paclitaxel and gemcitabine, are being conducted in search of new systemic treatments improving survival and increasing the chance to preserve a functioning bladder, with smaller toxicity than cisplatin [8, 61, 64, 67-8].

Paclitaxel administered alone in combination with concurrent irradiation is used especially in the group of

W jedynym prospektywnym randomizowanym badaniu porównującym skojarzoną chemioradioterapię z samym napromienianiem wykazano poprawę wyleczenia miejscowego bez znamiennego wpływu na przeżycie całkowite [57].

W retrospektywnym badaniu klinicznym obejmującym grupę 415 chorych skojarzona chemioradioterapia oparta o związki platyny znamienne zwiększała odsetek całkowitych remisji i przeżyć całkowitych w porównaniu z samodzielną radioterapią [7]. Chemioterapia, cisplatyna (25mg/m² iv w 30 min wlewie przez 5 kolejnych dni) lub carboplatyna (60mg/m² iv w 30 min wlewie przez 5 kolejnych dni) lub cisplatyna (20mg/m² iv w 30 min wlewie przez 5 kolejnych dni) z 5Fu (600mg/m² we wlewie ciągłym 120 godzinnym), podawana była w pierwszym i piątym tygodniu radioterapii (dawka całkowita na pęcherz moczowy 45-69,4 Gy, klasycznie frakcjonowana) [7,13].

Badania w grupie chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego po zabiegu TURB z zastosowaniem indukcyjnej chemioradioterapii w oparciu o cisplatynę wykazały dużą skuteczność prowadzonego leczenia zachowawczego, przy akceptowalnej toksyczności [11,15, 56,63]. Całkowite prognozowane przeżycia 5 i 10-letnie wynosiły odpowiednio 54% i 36%, w stopniu T2 62% i 41%, w stopniu T3-T4a 47% i 31%. Pierwszy etap leczenia polegał na podaniu dawki całkowitej wynoszącej około 40 Gy (frakcjonowanej klasycznie lub niekonwencjonalnie) w skojarzeniu z równoczesną chemioterapią cisplatyną lub cisplatyną z 5 Fu. Około trzy tygodnie po indukcji oceniano odpowiedź na przeprowadzone leczenie. W grupie chorych z odpowiedzią CR kontynuowano chemioradioterapię do dawki całkowitej wynoszącej około 65Gy, u pozostałych wykonywano radykalną cystectomię. W zależności od protokołów postępowania: TURB z następową równoczesną chemioradioterapią indukcyjną i konsolidacyjną stanowiły pełne leczenie lub były kojarzone z indukcyjną lub uzupełniającą wielolekową chemioterapią.

Zastosowanie niskich dziennych dawek cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu nowotworów głowy i szyi poprawiło wyniki leczenia oraz zmniejszyło jego toksyczność w porównaniu z seryjnym podawaniem wysokich dawek [65-6]. Zastosowanie niskich dawek dziennych cisplatyny w chemioradioterapii chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego przedstawiono w pilotowym badaniu uzyskując relatywnie dobre wyniki leczenia, przy akceptowalnej toksyczności, nawet w grupie chorych w starszym wieku (mediana wieku 74 lat) [25].

W poszukiwaniu nowych schematów leczenia systemowego poprawiających przeżycia i zwiększających szansę na zachowanie prawidłowo funkcjonującego pęcherza, przy mniejszej toksyczności niż cisplatyna prowadzone są badania nad zastosowaniem innych leków: głównie paklitaxelu i gemcytabiny [8,61,64,67-8].

Paklitaxel w monoterapii w skojarzeniu z równoczesnym napromienianiem stosowany jest szczególnie

elderly patients with serious underlying medical conditions, and with impaired renal function [8, 61, 64, 67]. Paclitaxel administered twice weekly at a dose of 25-35 mg/m² concurrently with classically fractionated radiotherapy up to a total dose of 54 - 60 Gy is an effective treatment with acceptable toxicity [8, 67]. In a study by Mülleler at al 76.2% of patients completed the planned treatment and there were no serious early kidneys complications [67].

In order to obtain greater effectiveness of conservative treatment of invasive bladder cancer, paclitaxel is combined with other cytostatics, mostly with cisplatin or carboplatin [61, 64, 68].

Paclitaxel with carboplatin administered concurrently with radiotherapy (total dose 64.8-68.4, conventionally fractionated) can be an effective conservative treatment option in elderly patients and / or patients with impaired renal function [68].

In the RTOG 99-06 trial, patients after TURB received induction radiation twice daily with concurrent chemotherapy with cisplatin and paclitaxel [64]. In patients with biopsy assessed as a CR, consolidation chemoradiotherapy was continued. After local treatment, adjuvant chemotherapy was administered using cisplatin and gemcitabine regimen. CR following induction was observed in 81% (65/80) of patients, the projected 5-year overall and disease-related survival were 56% and 71%, respectively. However, the administered regimen was associated with high toxicity: 26% of G3-4 complications during induction, 8% of G3-4 complications during consolidation, 46% of G3 complications and 26% of G4 complications during adjuvant treatment.

In a prospective randomized trial, patients with invasive bladder cancer T2-4aN₀M₀, general condition according to Karnowski <80%, or age ≥ 70 years, after TURB, received three series of induction chemotherapy regimen of cisplatin with 5Fu (CF) regimen followed by chemoradiotherapy: cisplatin 25 mg/m² once a week administered 6 times with irradiation of 64.8 Gy (conventionally fractionated by 1.8 Gy) [61]. Patients in general condition by Karnowski of ? 80%, or at age <70 years received three series of induction chemotherapy (CF) plus paclitaxel followed by chemoradiotherapy: once weekly paclitaxel 60mg/m² on day 1 and cisplatin 25 mg/m² on day 2, up to a total dose of 6 administrations with 64.8 Gy irradiation (classically fractionated). The administered regimens resulted in a survival of 3 and 5 years amounting to 77% and 60%, respectively, with a well-functioning bladder preserved in 80% of patients. Early toxicity of the programs was comparable, G3-4 complications were observed in approximately 30% of patients, 93% of all patients received the planned treatment. In the patients treated with paclitaxel late G3 complications were observed in the bladder in 5%, there were no late G3-4 complications in the gastrointestinal tract (small intestine and rectum). The conducted study, due to the small size of subgroups, could not compare the effectiveness of the administered chemotherapy regimens.

w grupie chorych w starszym wieku, z poważnymi schorzeniami współistniejącymi oraz z upośledzoną funkcją nerek [8,61,64,67]. Paclitaxel podawany dwa razy w tygodniu w dawce 25-35 mg/m² równocześnie z radioterapią frakcjonowaną klasycznie do dawki całkowitej 54 – 60 Gy jest skuteczną metodą leczenia z akceptowalną toksycznością leczenia [8,67]. W badaniu Müllelera i wsp 76,2% chorych ukończyło zaplanowane leczenie, nie obserwowano poważnych wczesnych powikłań nerkowych [67].

Celem uzyskania większej skuteczności leczenia zachowawczego inwazyjnego raka pęcherza moczowego paklitaxel jest kojarzony z innymi cytostatykami, najczęściej z cispatyną lub carboplatyną [61,64,68].

Paklitaxel z carboplatyną podawany równocześnie z radioterapią (dawka całkowita 64,8-68,4, klasycznie frakcjonowana) może stanowić opcję skutecznego leczenia zachowawczego starszych chorych i/lub z upośledzoną funkcją nerek [68].

W badaniu RTOG 99-06 pacjenci po TURB otrzymywali indukcyjne napromienianie dwa razy dziennie z równoczesną chemioterapią cisplatiną i paklitaxelem [64]. U chorych z wynikiem biopsji ocenionym jako CR kontynuowano konsolidacyjną chemioradioterapię. Po leczeniu miejscowym stosowano uzupełniającą chemioterapię wg schematu cisplatiną i gemcytabiną. Odpowiedź CR po indukcji stwierdzono u 81% (65/80) chorych, prognozowane 5-letnie przeżycia całkowite i związane z chorobą wynosiły odpowiednio 56% i 71%. Jednakże zastosowany schemat leczenia związany był z wysoką toksycznością: 26% powikłań G3-4 w trakcie indukcji, 8% powikłań G3-4 w trakcie konsolidacji, 46% powikłań G3 i 26% G4 w trakcie leczenia uzupełniającego.

W prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego T_{2-4a}N₀M₀, stan sprawności wg Karnowskiego <80% lub wiek ≥70 lat, po zabiegu TURB, otrzymywali trzy serie indukcyjnej chemioterapii wg schematu cisplatiną z 5Fu (CF) i z następową chemioradioterapią: cisplatiną 25 mg/m² raz w tygodniu, podaną 6 razy z napromienianiem 64,8 Gy (klasycznie frakcjonowaną po 1,8 Gy) [61]. Chorzy w stanie ogólnym wg Karnowskiego ?80% lub w wieku < 70 lat otrzymywali trzy serie indukcyjnej chemioterapii (CF) plus paklitaxel z następową chemioradioterapią: raz w tygodniu paklitaxel 60mg/m² w dniu 1 i cisplatiną 25 mg/m² w dniu 2, do łącznej dawki 6 podań z napromienianiem 64,8 Gy (klasycznie frakcjonowanym). Stosowane schematy postępowania pozwoliły uzyskać przeżycia 3 i 5 letnie wynoszące odpowiednio 77% i 60%, przy zachowanym prawidłowo funkcjonującym pęcherzu u 80% leczonych. Toksyczność wczesna zastosowanych programów była porównywalna, powikłania G3-4 obserwowano u ok. 30% chorych, 93% wszystkich pacjentów otrzymało zaplanowane leczenie. W grupie chorych leczonych paklitaxelem obserwowano powikłania późne G3 ze strony pęcherza moczowego u 5%, nie obserwowano późnych powikłań G3-4 ze strony przewodu pokarmowego (jelito cienkie i odbytnica). Prowadzone badanie ze

The conducted phase I studies evaluated the MTD (maximum tolerated dose) for gemcitabine, as a substance with high cytotoxic and radiosensitizing properties, in combination with concurrent radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer [69-71].

In the study of Kent et al gemcitabine was administered twice weekly in combination with concurrent radiotherapy of 60 Gy (conventionally fractionated), MTD was 27mg/m² [69]. The group of Sangare et al determined MTD for gemcitabine, administered once weekly concurrently with hypofractionated radiotherapy (52.5 Gy in 20 fractions) at 150 mg/m², with the recommended maximum dose of 100 mg/m² [70].

In a study by Caffo et al, gemcitabine was administered with cisplatin concurrently with irradiation of 54 Gy (classical fractionation). Cisplatin was administered at a dose of 100mg/m² on day 1 and 22 of radiotherapy, gemcitabine once a week, MTD for gemcitabine was determined at 400mg/m² [71].

The administered therapeutic regimens were well tolerated, promising preliminary results of the therapy were observed: CR ranging from 88% to 100%. Based on the conducted studies, phase II studies were started in order to evaluate the effectiveness of the administered treatment programs in the conservative combination treatment of invasive bladder cancer.

In the phase II study from the UK, using hypofractionated radiotherapy of 52.5 Gy in 20 fractions, administered concurrently with gemcitabine 100mg/m² once a week, the projected 3-year overall and specific survival amounted to 75% and 82% [72].

Long-term observations of patients treated in the phase I study by Kent et al allowed to assess the overall 5-year survival, specific survival and survival with preserved bladder at 76%, 82%, 62% 76%, 82%, 62% [73].

An alternative method of chemotherapy for patients not eligible for platinum compounds may be the therapy regimen of Mitomycin C with 5 Fu. In a phase II study in patients with invasive bladder cancer, mitomycin C 12 mg/m² on day 1 of radiotherapy and 5 Fu 500mg/m² continuous infusion of 120 hours in the first and fourth week of radiotherapy (total dose 55 Gy in 20 fractions) were administered concurrently [10]. The obtained projected 5-year survival was 36%, with acceptable toxicity of treatment even in patients with impaired renal function. A single site's experience in treating elderly patients and / or patients in worse general condition with invasive bladder cancer: TURB followed by radiotherapy (total dose of 54-68.4 Gy, conventionally fractionated) with capecitabine (1600mg/m² a day) indicates good tolerance, with CR of 77%, assessed 2 months after completion of the therapy [74].

względu na małą liczebność podgrup nie było w stanie porównać skuteczności stosowanych schematów leczenia chemicznego.

W przeprowadzonych badaniach I fazy oceniano MTD (maximum tolerated dose) dla gemcycytabiny, jako substancji o wysokich własnościach cytotoksycznych i radioczułujących, w skojarzeniu z równoczesną radioterapią w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego [69-71].

W badaniu Kent i wsp. podawano gemcycytabinę dwa razy w tygodniu w skojarzeniu z równoczesną radioterapią 60 Gy (klasycznie frakcjonowaną), MTD wyniosła 27mg/m² [69]. Grupa Sangara i wsp utaliła MTD dla gemcycytabiny, podawanej raz w tygodniu równocześnie z hypofrakcjonowaną radioterapią (52,5 Gy w 20 frakcjach), na 150 mg/m², z rekomendowaną dawką maksymalną 100 mg/m² [70].

W badaniu Caffo i wsp. stosowano gemcycytabinę z cisplatiną w skojarzeniu z napromienianiem 54 Gy (klasycznie frakcjonowane). Cisplatinę podawano w dawce 100mg/m² w 1 i 22 dniu radioterapii, gemcycytabinę raz w tygodniu, MTD dla gemcycytabiny ustalono na 400mg/m² [71].

Stosowane schematy terapeutyczne były dobrze tolerowane, obserwowano obiecujące wstępne wyniki leczenia: odpowiedź CR wahającą się od 88% do 100%. W oparciu o przeprowadzone prace wdrożono badania II fazy, celem oceny skuteczność zastosowanych programów leczenia w zachowawczym skojarzonym leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego.

W badaniu II fazy z Wielkiej Brytanii, z zastosowaniem hypofrakcjonowanej radioterapii 52,5 Gy w 20 frakcjach podawanej równocześnie z gemcycytabiną 100mg/m² raz w tygodniu, obserwowano prognozowane 3 letnie przeżycia całkowite i specyficzne wynoszące odpowiednio 75% i 82% [72].

Długoletnie obserwacje chorych leczonych w ramach badania I fazy Kenta i wsp pozwoliły ocenić przeżycia 5 letnie całkowite, specyficzne i z zachowanym pęcherzem na odpowiednio 76%, 82%, 62% [73].

Alternatywnym sposobem leczenia chemicznego dla pacjentów nie kwalifikujących się do pochodnych platyny może być terapia wg schematu Mitomycyna C z 5 Fu. W badaniu II fazy u chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego podawano równocześnie Mitomycynę C 12 mg/m² w 1 dniu radioterapii, 5 Fu 500mg/m² we wlewie ciągłym 120 godzinnym w pierwszym i czwartym tygodniu radioterapii (dawka całkowita 55 Gy w 20 frakcjach [10]. Uzyskano prognozowane przeżycia 5-letnie wynoszące 36%, przy akceptowalnej toksyczności leczenia nawet w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek. Doświadczenie jednego ośrodka wykorzystującego w leczeniu chorych, w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, na inwazyjnego raka pęcherza moczowego: TURB z następową radioterapią (dawka całkowita 54-68,4 Gy, klasycznie frakcjonowana) z capecytabiną (1600mg/m² dziennie po) wskazują na dobrą tolerancję, przy odpowiedzi CR wynoszącej 77% ocenianej 2 miesiące po zakończeniu terapii [74].

An important problem in conservative treatment of patients with invasive bladder cancer is the optimal selection of patients. Conventional histopathological evaluation of the tumour, based on routine staining of paraffin sections with hematoxylin and eosin is insufficient to predict response to combined conservative treatment.

Studies are being conducted in order to find molecular markers and other biological characteristics of the tumour which would enable correct prediction of response to combined conservative treatment. The prognostic value of features describing cancer, such as clinical advancement, histopathological advancement pT, histological differentiation grade, presence of carcinoma in situ, expression of p53, p16, p21, BCL-2, RB, EGFR, Her-2, the presence of aneuploid cell lines, radiosensitivity cancer cells, bromodeoxyuridine binding index, Ki-67 index are described by many authors [75-6]. However, the assessment of the presented prognostic features does not allow for unambiguous identification of subgroups of patients with invasive bladder cancer in whom conservative causal treatment allows for long-term survival. In addition, many of the presented results are contradictory.

Currently, studies are being conducted with the use of targeted therapy in combined radical conservative treatment of invasive bladder cancer.

The ongoing RTOG 0524 study attempted to use trastuzumab in conservative treatment of invasive bladder cancer. Patients not qualifying to radical surgical treatment, following TURB with HER2 overexpression receive radiotherapy (conventionally fractionated, up to a total dose of 68.4 Gy) concurrently with paclitaxel and trastuzumab administered once a week.

Combination therapy using all of these methods: TURB, chemotherapy, radiotherapy, allows for 5-year overall survival ranging from 50% to 63%, while preserving a functioning bladder in three quarters of patients [6, 14, 21, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37].

The clinical trials conducted so far, both controlled, prospective and retrospective, as well as meta-analyses suggest a higher efficacy of combined chemotherapy with irradiation than local treatment alone. However, there is no conclusive evidence of improvement in overall survival. Issues such as selection of patients for conservative treatment, optimal regimens of chemotherapy, modification of techniques and manners of irradiation fractionating, sequencing of the therapy, its toxicity and impact on quality of life require explanation.

Istotnym problemem w leczeniu zachowawczym chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego jest optymalny dobór chorych. Konwencjonalna histopatologiczna ocena guza, w oparciu o rutynowe barwienie skrawków parafinowych hematoksyliną i eozyną jest niewystarczająca do przewidywania odpowiedzi na skojarzone leczenie zachowawcze.

Poszukiwane są markery molekularne i inne cechy biologiczne guza, które pozwoliły by prawidłowo przewidzieć odpowiedź na skojarzone leczenie zachowawcze. Wartość rokowniczą cech opisujących nowotwór takich jak: zawansowanie kliniczne, zawansowanie histopatologiczne pT, stopień zróżnicowania histologicznego, obecność utkania carcinoma in situ, ekspresja p53, p16, p21, BCL-2, RB, EGFR, Her-2, obecność aneuploidalnych linii komórkowych, promieniowrażliwość komórek nowotworowych, indeks wiązania bromodeoksyurydyny (IW-BrdUrd), indeks Ki-67 opisuje wielu autorów [75-6]. Jednakże oceny przedstawionych cech rokowniczych nie pozwalają na jednoznaczną identyfikację podgrupy chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego, u których zachowawcze leczenie przyczynowe pozwala uzyskać długoletnie przeżycia odległe. Ponadto wiele przedstawianych wyników jest sprzecznych.

Obecnie prowadzone są badania z zastosowaniem terapii celowanej w skojarzonym radykalnym leczeniu zachowawczym inwazyjnego raka pęcherza moczowego.

W toczącym się badaniu RTOG 0524 podjęto próbę zastosowania trastuzumabu w leczeniu zachowawczym inwazyjnego raka pęcherza. Chorzy, nie zakwalifikowani do radykalnego leczenia operacyjnego, po zabiegu TURB z nadekspresją HER2 otrzymują leczenie napromienianiem (klasycznie frakcjonowane, do dawki całkowitej 68,4 Gy) równocześnie z paclitaxelem i transtuzumabem podawanymi raz w tygodniu.

Skojarzone leczenie wykorzystujące wszystkie wymienione metody: TURB, chemioterapia, radioterapia, pozwala na uzyskanie 5 letnich przeżyć całkowitych wahających się od 50% do 63%, przy zachowaniu u trzech czwartych chorych prawidłowo funkcjonującego pęcherza [6,14,21,28,29,33,34,35,36,37].

Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne, zarówno kontrolowane prospektywne jak i retrospektywne, oraz metaanalizy sugerują wyższą skuteczność skojarzonego leczenia chemicznego z napromienianiem nad samodzielnym leczeniem miejscowym. Jednakże brak jest jednoznacznych danych wskazujących na poprawę przeżyć całkowitych. Wyjaśnienia wymagają takie kwestie jak: dobór chorych do leczenia zachowawczego, optymalne schematy leczenia chemicznego, modyfikacja technik i sposobu frakcjonacji napromieniania, sekwencyjność prowadzonej terapii, jej toksyczność oraz wpływ na jakość życia.

References/Piśmiennictwo:

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2006, p. 25.
2. Stein JP, Lieskowsky G, Cote R et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
3. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy; extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160:2015-19.
4. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J et al: Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-54.
5. Shelly MD, Barber J, Wilt T et al: Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1: CD002079.
6. Shipley WU (in reply to Shahab N): Bladder preservation trial: Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1999;17:1327-28.
7. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al.: Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.
8. Dunst J, Diestelhorst A, Kühn R et al. Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Oncol* 2005; 10: 632-7.
9. Perdoná S, Autorino R, Damiano R et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2008; 112(1): 75-83.
10. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *British Journal of Cancer* 2004; 90(11): 2106-11.
11. Hagan MO, Winter KA, Kaufman DS et al: RTOG 97-06: initial report of phase I-II trial of selective bladder conservation using TURB, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 665-72.
12. Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E et al. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 2004; 101(11): 2540-48.
13. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(4):1072-80.
14. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(3): 726-33.
15. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E et al. Selective bladder cancer preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60(1): 62-7.
16. George L, Bladou F, Bardou VJ et al. Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology* 2004; 64(3): 488-93.
17. Herr HW: Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 89-93.
18. Dunst J, Rödel C, Zietman A et al. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Seminars in Surgical Oncology* 2001; 20:24-32.
19. Jahnsen S, Sagerman RH, Chung CT et al: Bladder carcinoma – a 20-year review of radical irradiation therapy. *Radiother Oncol* 1991;22:111-17.
20. Senegelřv L, von der Maase H. Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999;52: 1-4.
21. Skołyszewski J, Reinnfuss M, Weiss M. Radical external beam radiotherapy of urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 1994;33:561-65.
22. Kotwal S, Choudhury A, Johnston C et al. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom Specialist Treatment Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 79(2): 456-63.
23. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *European Urology* 2003; 43:246-257.
24. Hoskin P, Rojas A, Saunders M. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide (ARCON) in the treatment of advanced bladder cancer: mature results of the phase II nonrandomised study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1425-31.
25. Zouhair A, Ozsahin M, Shneider D et al. Invasive bladder carcinoma: a pilot study of conservative treatment with accelerated radiotherapy and concomitant cisplatin. *Int J Cancer* 2001;96:350-55.
26. Moonen L, H. van der Voet, S Horenblas et al, A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 537-42.
27. Pos FJ, van Tienhoven G, Hulshof MC: Concomitant boost radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:75-80.
28. Yavuz AA, Yavuz MN, Ozgur GK et al: Accelerated superfractionated radiotherapy with concomitant boost for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:734-45.
29. van der Steen-Banasik EM, Visser AG, Reinders JG et al: Saving bladders with brachytherapy: implantation technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:622-29.
30. Moonen L, vd Voet H, de Nijs R et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(3):525-30.
31. Majewski W, Maciejewski B, Majewski S et al. Clinical radiobiology of stage T2-T3 bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 60-70.
32. Pollack A, Zagars GK, Swanson DA. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:267-277.
33. Hulshof M, Andel G, Bel A et al. Intravesical markers for delineation of target volume during external focal irradiation of bladder carcinomas. *Radiother oncol* 2007; 84: 49-51.
34. Pos FJ, Hulshof M, Lebesque J et al. Adaptive radiotherapy for invasive bladder cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:862-8.

35. Muren L, Redpath AT, McLaren DB. Treatment margins and treatment fraction in conformal radiotherapy of muscle-involving urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 65-71.
36. Fokdal L, Honore H, Hoyer M et al. Impact of changes in bladder and rectal filling volume on organ motion and dose distribution of the bladder in radiotherapy for urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 49: 436-44.
37. van Rooijen DC, van de Kamer JB, Pool R et al. The effect on-line position correction on the dose distribution in focal radiotherapy for bladder cancer. *Radiation Oncology* 2009; 4: 38.
38. Tait DM, Nauhuh AE, Rigby et al: Conformal radiotherapy of the pelvis: assessment of acute toxicity. *Radiother Oncol* 1993;29:117-26.
39. Fish JC Davidson Fayos JV. Carcinoma of the urinary bladder. Influence of dose and volume irradiated on survival. *Radiology* 1976;118:179-82.
40. Davidson SE, Symonds RP, Snee MP et al. Assessment of factors influencing the outcome of radiotherapy for bladder cancer. *Br J Urol* 1990;66:288-93.
41. Covan RA, McBain CA, RYder WD et al. Radiotherapy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 197-207.
42. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumour repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21:163-170.
43. Wilson GD, McNally NJ, Dische S et al., Measurement of cell kinetics in human tumors in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Br J Cancer* 1988;58:423-31.
44. De Neve W, Lybeert MLM, Goor C et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995; 36: 183-8.
45. Pos FJ, Hart G, Schneider C et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1168-73.
46. Horwich A, Dearnaley D, Huddart R et al. A randomized trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75: 34-43.
47. Whitmore WF Jr, Yagoda A: Chemotherapy in the management of bladder tumours. *Drugs* 1989;38:301-12.
48. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH: Long-term follow up of a phase III intergroup of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-69.
49. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, Doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomised, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
50. Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P et al: Neoadjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial. *J Urol* 1999; 161: 264A.
51. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party, EORTC Genito-urinary Group, Australian Bladder Cancer Study Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) group. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 345: 533-40.
52. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B et al.: SWOG 8710 (INT-0800). Randomised phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:3.
53. Sherif A, Rintala E, Wahlgvist R et al.: Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 6: 419-25.
54. Senegelrv L, von der Maase H, Lundbech F et al.: Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle invasive bladder tumors. *Acta Oncologica* 2002; 41: 447-56.
55. Advanced Bladder cancer (ABC) meta-analysis Collaboration Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
56. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al: Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-83.
57. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2901-07.
58. Tester W, Porte A, Asbell S et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder cancer carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-90.
59. Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB et al: Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987; 258: 931-35.
60. Weiss C, R?del F, Ott O et al. Pretreatment proliferation and local control in bladder cancer after radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2007;10:252-6.
61. Lin CC, Hsu CH, Cheng JC et al. Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:442-8.
62. Zapatero A, Vidales CM, Arellano R et al. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. *Urologic Oncology* 2010; 28: 368-74.
63. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. The initial results in muscle-involving cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *The Oncologist* 2000; 5: 471-6.
64. Kufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by

- selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology* 2009;73: 833-7.
65. Choi KN, Rotman M, Aziz H et al. Concomitant infusion cisplatin and hyperfractionated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal and paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 823-29.
 66. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1458-64.
 67. Müller AC, Diestelhorst A, K Kuhnt T et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: paclitaxel as a radiosensitizer *Strahlenther Oncol* 2007; 4: 177-83.
 68. Nichols RC, Sweetser MG, Mahmood SSK et al. Radiation therapy and concomitant paclitaxel/carboplatin chemotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: well-tolerated combination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 90: 281-6.
 69. Kent E, Sandler H, Montie J et al. Combined-modality therapy with gemcytabine and radiother. apy as a bladder preservation strategy: result of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2540-5.
 70. Sangar VK, McBain KA, Lyons J et al. Phase I study of conformal radiotherapy with concurrent gemcytabine in locally advanced bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 420-5.
 71. Caffo O, Fellin Graffer U et al. Phase I study of gemcytabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1310-6.
 72. Choudhury A, Swindell R, Lougue JP et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcytabine in muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* Published ahead of print on January 4, 2011:1-6.
 73. Oh KS, Soto DE, Smith DC et al. Combined-modality therapy with gemcytabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 511-7.
 74. Patel B, Forman J, Forman J et al. A single institution experience with concurrent capecytabine and radiation therapy in weak and/or elderly patients with urothelial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1332-8.
 75. Chakravarti A, Winter K, Wu CL et al. Expression of the epidermal growth factor receptor and HER 2 are predictors of favourable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invading bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: A report from Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 309-17.
 76. Del Muro XG, Condom E, Vignes F et al. P53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with combined modality approach. *Cancer* 2004; 100: 1859-7.