

Systemová liečba – neoadjuvancia, adjuvancia, paliatívna chemoterapia pri karcinóme močového mechúra

MUDr. Filip Kohútek¹, MUDr. Peter Kohútek², MUDr. Tomáš Sedláček³, MUDr. Branislav Bystrický¹

¹Onkologické oddelenie, FN Trenčín, Trenčín

²Urologické oddelenie FN Trenčín, Trenčín

³Medicyt, s. r. o., pracovisko Trenčín, Trenčín

Nádory močového mechúra predstavujú najčastejšie malignity močového traktu. 90 % všetkých nádorov močového traktu predstavuje urotelový karcinóm. Na stanovenie diagnózy urotelového karcinómu močového mechúra je nutná transuretrálna resekcia tumoru z močového mechúra (TURBT) a následné histologické vyšetrenie. Urotelový karcinóm sa delí na dve podskupiny; svalovinu neinfiltrujúci karcinóm močového mechúra (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) a svalovinu infiltrujúci karcinóm močového mechúra (muscle-invasive bladder cancer, MIBC). Radikálna cystektómia a pelvická lymfadenektómia predstavujú štandardnú liečbu MIBC s výnimkou metastatického ochorenia. Benefit z podávania neoadjuvantnej chemoterapie pri MIBC bol preukázaný niekoľkými randomizovanými štúdiami. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná u pacientov s MIBC s rizikovými faktormi, ak týmto pacientom nebola podaná neoadjuvantná chemoterapia. Paliatívna chemoterapia predstavuje u pacientov s metastatickým ochorením štandardnú liečbu. Neuspokojivé výsledky chemoterapie viedli k výskumu na poli cieľenej liečby a imunoterapie. Implementácia týchto liečiv do liečby metastatického MIBC je však otázkou dlhodobého výskumu.

Kľúčové slová: urotelový karcinóm močového mechúra, neoadjuvantná chemoterapia, cieľená liečba, imunoterapia, inhibítory angiogenézy

Systemic treatment of bladder cancer – neoadjuvant, adjuvant and palliative chemotherapy

Bladder malignancies are the most common malignancies of urogenital system. Urothelial carcinoma covers 90% of all bladder cancers. Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) and subsequent histological examination are crucial in establishing the diagnosis. Urothelial carcinoma can be divided into two histological subtypes: non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and muscle invasive bladder cancer (MIBC). Radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy are standard of care in MIBC excluding metastatic MIBC. Several randomized trials confirmed benefit of neoadjuvant chemotherapy in MIBC. Adjuvant chemotherapy is indicated in high-risk patients with MIBC, if no neoadjuvant chemotherapy has been administered. In stage IV patients, palliative chemotherapy is a standard of care. Unsatisfactory outcomes of chemotherapy led to development of targeted-therapy and immunotherapy. Introduction of those drugs into standard treatment of advanced MIBC is a question of long-term research.

Key words: urothelial bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, angiogenesis inhibitors

Úvod

Nádory močového mechúra predstavujú najčastejšie malignity močového traktu. Predpokladá sa, že v roku 2016 bude v USA diagnostikovaných 76 960 nových prípadov karcinómu močového mechúra, čo znamená celoživotné riziko 1 : 29 (1). V roku 2012 bolo v Európe dokumentovaných 151 297 nových prípadov tohto ochorenia (2). V Slovenskej republike bola v roku 2009 štandardizovaná incidencia karcinómu močového mechúra 18,8/100 000 mužov a 5,4/100 000 žien (3). Incidencia karcinómu močového mechúra stúpa s vekom s maximom výskytu v 7. decéniu. Až 90 % všetkých nádorov močového mechúra predstavuje urotelový karcinóm. Ďalšími histologickými typmi sú sarkomatoidný karcinóm, tzv. lymfoepitelioma-like karcinóm, skvamocelulárny karcinóm alebo adenokarcinóm (2).

V súčasnosti sú uznávané dve teórie rozvoja karcinómu močového mechúra. Prvou je teória regionálnej kancerizácie, podľa ktorej je urotel močového mechúra exponovaný karcinogénom prítomným v moči. Táto teória vysvetľuje častý multifokálny výskyt tohto ochorenia. Druhou teóriou je teória monoklonality. Podľa tejto teórie je prítomnosť viacpočetných ložísk karcinómu močového mechúra dôsledkom intraepiteliálnej alebo intraluminálnej migrácie malígnych buniek.

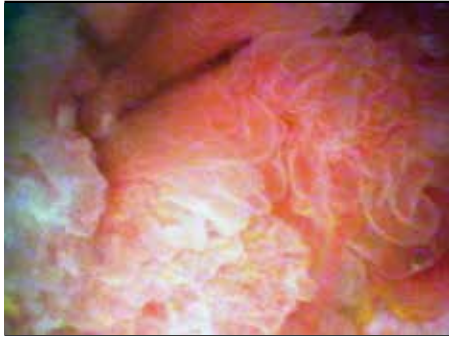
Medzi rizikové faktory asociované s rozvojom karcinómu močového mechúra patria: fajčenie, expozícia chemickým karcinogénom (najmä aromatické amíny, polycyklické aromatické uhľovodíky), predchádzajúca liečba oxozafosforínmi (cyklofosamid, ifosfamid), dlhodobá znížená príjem tekutín, chronická cystitída, infekcia ľudským papilomavírusom (human papillomavirus,

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 163–168

HPV) a genetické vplyvy. Manažment karcinómu močového mechúra vyžaduje nemalé prostriedky – časté cystoskopie, vysoké riziko rekurencie, početné návštevy u lekára a iné robia z neho najdrahšiu onkologickú diagnózu (\$ 220-tisíc/pacienta).

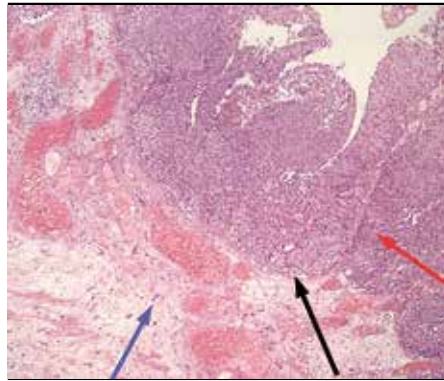
Pacienti sa najčastejšie sťažujú na prítomnosť krvi v moči (hematúriu), ťažkosti s močením (iritačné alebo obštrukčné príznaky) alebo bolesť (podľa lokalizácie a charakteristiky príznakov lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia) (4). U žien sa karcinóm močového mechúra často diagnostikuje oneskorene, až po niekoľkých kúrach antibiotík (a mesiacoch) sa dostanú k urológovi. Fyzikálne vyšetrenie, transabdominálna ultrasonografia močového mechúra a cytologické vyšetrenie vedú k vysloveniu podozrenia na karcinóm močového mechúra. Podľa odporúčaní Európskej spoloč-

Obrázok 1. Cystoskopický nálež MIBC pred vykonaním TURB-T



nosti pre klinickú onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO) je však na stanovenie diagnózy nutné cystoskopické vyšetrenie a transuretrálna resekcia tumoru z močového mechúra (transurethral resection of bladder tumours, TURBT) a následné histologické vyšetrenie. Ideálna je resekcia všetkých tumorov a biopsia zo všetkých červeno alebo ružovo sfarbených lokalít suspektných na karcinóm *in situ* (jeho prítomnosť je prognostický faktor) (obrázok 1). V prípade lokalizácie ochorenia v oblasti trigona alebo hrdla močového mechúra je nutná biopsia z prostatickej časti uretry. Rovnako sa z prostatickej časti uretry odoberá vzorka aj v prípade pozitivity cytologického vyšetrenia moču a neprítomnosti tumoru v oblasti močového mechúra. Histologické vyšetrenie nám poskytuje informácie o gradingu tumoru a hĺbke invázie. Na základe týchto informácií klasifikujeme karcinóm močového mechúra do dvoch základných skupín; svalovinu neinvazujúci urotelový karcinóm močového mechúra (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) (obrázok 2) a svalovinu invazujúci urotelový karcinóm močového mechúra (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) (obrázok 3). Do prvej skupiny zaraďujeme karcinóm *in situ* (Tis), Ta lézie (papilárne lézie) a karcinómy s inváziou do submukózy/lamina propria (T1). Do druhej skupiny patria karcinómy v štádiu T2N0M0 a vyšších štádiách. Pri MIBC je indikovaná realizácia diagnostických zobrazovacích metód (CT vyšetrenie hrudníka, brucha a malej panvy, eventuálne MRI vyšetrenie malej panvy) so zámerom posúdiť lokoregionálny rozsah ochorenia a/alebo detegovať vzdialené metastázy. Podľa odporúčaní ESMO by mali zobrazovacie metódy predchádzať TURBT, ak USG alebo cystoskopické vyšetrenie vedie k podozreniu na MIBC. Až u 2,5 % pacientov je prítomný synchronný tumor proximálnej časti vývodných močových ciest. Preto je nutné doplniť ascendentnú alebo intravenóznou pyelografiu, prípadne CT urografiou (2). Podľa amerických odporúčaní NCCN (National Comprehensive

Obrázok 2. Histologický nálež NMIBC. Červenou šípkou je označený low-grade papilárny urotelový karcinóm, čiernou šípkou je označená bazálna membrána, modrou je označená lamina propria. Nádor neinvazuje muscularis propria.



Cancer Network) je vhodné realizovať spomenuté diagnostické zobrazovacie metódy aj v prípade NMIBC, ak sa prezentuje ako sesilný polyp, alebo ide o high-grade léziu. NCCN guidelines taktiež v prípade MIBC odporúčajú doplniť krvný obraz, základné biochemické vyšetrenie vrátane alkalického fosfatázy a v prípade zvýšenia tohto markera kostného obratu aj scintigrafiu skeletu na detekciu kostných metastáz (5).

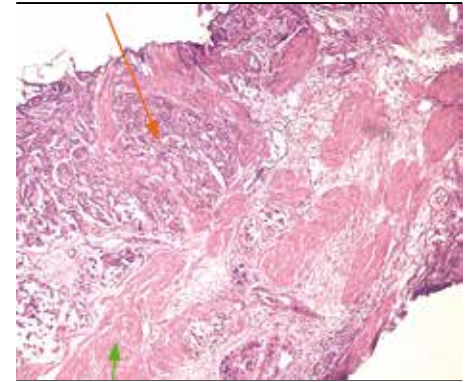
Liečba svalovinu invazujúceho urotelového karcinómu močového mechúra

Neoadjuvantná a adjuvantná liečba MIBC

MIBC predstavuje asi 25 % všetkých prípadov všetkých urotelových karcinómov močového mechúra, pritom 5-ročné prežívanie je sledované iba u 50 % pacientov.

Radikálna cystektómia a pelvická lymfadenektómia predstavujú štandardnú liečbu MIBC s výnimkou metastatického ochorenia. Táto liečba má kuratívny potenciál, samotná však vedie k veľkému počtu vzdialených recidív. Viacero štúdií sledovalo implementáciu perioperačnej chemoterapie do komplexnej liečby tohto ochorenia. Dve veľké randomizované štúdie preukázali benefit v oblasti ukazovateľov prežívania po pridaní neoadjuvantnej chemoterapie do liečby tohto ochorenia. Prvá štúdia (Nordic Cystectomy Trial I) sledovala benefit z pridaní kombinácie cisplatina/adriamycín ako neoadjuvantnej chemoterapie do liečby MIBC. V druhej štúdií realizovanej v spolupráci Medicínskej výskumnej rady a Európskej organizácie pre výskum a liečby rakoviny (Medical Research Council/European Organisation for Research and Treatment of Cancer – MRC/EORTC) bol sledovaný prínos kombinácie cisplatina a metotrexát a vinblastín

Obrázok 3. Histologický nálež MIBC. Solídne nádorové masy (označené oranžovou šípkou) invazujúce muscularis propria. Zelenou šípkou sú označené svalové snopce muscularis propria (CMV). V oboch prípadoch bol použitý režim



na báze cisplatiny (6, 7). Podobné výsledky sa dosiahli aj v americkej štúdií SWOG (Southwest Oncology Group, Juhozápadná pracovná skupina pre onkológiu) 87-10 s režimom M-VAC (8). Dve metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií sledovali prínos neoadjuvantnej chemoterapie pri MIBC. Podanie neoadjuvantnej chemoterapie malo podľa výsledkov týchto metaanalýz za následok zvýšenie miery 5-ročného OS o 5 – 6,5 %. (9, 10).

V neoadjuvantnej liečbe sú používané tri chemoterapeutické režimy na báze cisplatiny: M-VAC (metotrexát, vinblastín, adriamycín, cisplatina), CMV (cisplatina, metotrexát, vinblastín) a GC (gemcitabín, cisplatina). Prvé dva majú oporu v prospektívnych randomizovaných štúdiách. Napriek tomu kombinácia cisplatiny a gemcitabínu bola adaptovaná ako štandardná neoadjuvantná liečba MIBC. Zargar et al. (11) publikovali v roku 2015 výsledky retrospektívnej multicentrickej štúdie, ktorá porovnávala účinnosť režimov M-VAC a GC v oblasti počtu patologickej kompletnej odpovede na liečbu (pCR) a aj v oblasti celkového prežívania. V oboch prípadoch dosiahol režim M-VAC a GC porovnateľné výsledky za cenu nižšej toxicity pri kombinácii GC. Štúdia Galskeho et al. (12) tieto výsledky potvrdila.

Štúdia EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny) 30924 porovnávala na súbore 263 pacientov účinnosť režimu M-VAC a dávkovo-denzného režimu M-VAC (HD-M-VAC), po ktorom nasledovalo podanie rastového faktora granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). HD-M-VAC predĺžil v porovnaní s M-VAC prežívanie bez progresie o 1,5 mesiaca (9,5 mesiaca verzus 8 mesiacov). Miera odpovede (response rate, RR) bola v skupine pacientov liečených HD-M-

VAC vyššia; kompletná alebo parciálna odpoveď na liečbu bola pri liečbe dávkovo-denzným režimom dokumentovaná u 72 % pacientov. Odpoveď na liečbu bola dokumentovaná u 58 % pacientov liečených režimom M-VAC. Toxicita bola porovnateľná pri oboch režimoch, hematologická toxicita bola pri režime HD-M-VAC menej častá vzhľadom na následné podanie G-CSF (13).

Počet cyklov v rámci neoadjuvantnej chemoterapie je stanovený v odporúčaní NCCN pri troch chemoterapeutických režimoch. Pri režime HD-M-VAC sa odporúča podať 3 až 4 režimy, pri kombinácii gemcitabínu s cisplatinou 4 cykly a pri režime CMV sa odporúčajú podať 3 cykly. Podľa odporúčaní NCCN sa neodporúča podávanie režimu M-VAC v štandardnom dávkovaní (5). Európske odporúčania ESMO odporúčajú použitie iba režimu na báze cisplatinu v neoadjuvancii, bez bližšej špecifikácie (2).

Napriek jasne preukázanému benefitu neoadjuvantnej chemoterapie v liečbe MIBC nie je táto liečba podaná veľkému počtu pacientov s týmto ochorením. Adjuvantná chemoterapia po lokálnej liečbe viedla k zlepšeniu ukazovateľov prežívania pri viacerých malignitách. Indikáciou na podanie adjuvantnej chemoterapie je MIBC s rizikovými faktormi (postihnutie regionálnych lymfatických uzlín, lokálne pokročilý tumor, pozitivita resekcčných okrajov, high-grade tumory, lymfovaskulárna invázia), ak nebola podaná neoadjuvantná chemoterapia. V adjuvantnej chemoterapii sú používané rovnaké chemoterapeutické režimy ako v neoadjuvantnej chemoterapii (5).

Otázka podávania adjuvantnej chemoterapie bola predmetom štúdie Cognettiho et al. (14). Táto prospektívna multicentrická štúdia sledovala celkové prežívanie u pacientov, ktorým bola podaná adjuvantná chemoterapia v režime GC v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorej adjuvantná chemoterapia podaná nebola. 5-ročné celkové prežívanie (overall survival, OS) bolo v skupine, ktorej bola podaná adjuvantná liečba 43,4 %, a v kontrolnej skupine 53,7 %. 5-ročné prežívanie bez choroby (disease-free survival, DFS) bolo v kontrolnej skupine 42,3 % a v skupine s podanou adjuvantnou liečbou 37,2 %. Autori v závere pripomenuli, že štúdia bola ukončená predčasne pre nedostatočný nábor pacientov a nepreukázala, že adjuvantná chemoterapia v režime GC zlepšuje ukazovatele prežívania.

V roku 2014 bola publikovaná metaanalýza 9 randomizovaných kontrolovaných štúdií sledujúcich prínos adjuvantnej chemoterapie nasledujúcej po radikálnej cystektómii pri MIBC.

Táto metaanalýza potvrdila prínos adjuvantnej chemoterapie pri MIBC v oblasti OS a taktiež v oblasti tzv. disease-free survival (DFS, prežívania bez choroby). Metaanalýza poukázala na zaujímavý fakt, že benefit v oblasti DFS bol výraznejší u subpopulácie pacientov s postihnutím lokoregionálnych lymfatických uzlín (15).

Štúdia EORTC 30944 sledovala vplyv načasovania adjuvantnej chemoterapie po radikálnej cystektómii. 284 pacientov s lokálne pokročilým urotelovým karcinómom močového mechúra (pT3, pT4, N+, M0) bolo randomizovaných do dvoch skupín. U pacientov v skupine „immediate“ bola začatá adjuvantná chemoterapia do 90 dní od operácie. V druhej skupine („deferred“) boli pacienti, ktorým bola podaná chemoterapia až po relapse ochorenia. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie (overall survival, OS), sekundárnym cieľom bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS). Autori v záveroch zhodnotili, že štúdia nepreukázala jednoznačný benefit z okamžitého podania chemoterapie po radikálnej cystektómii (OS 6,74 roka v skupine „immediate“ verus 4,60 roka v skupine „deferred“). Autori ďalej konštatujú, že PFS bolo v skupine pacientov, ktorým bola podaná včasná adjuvantná chemoterapia, signifikantne predĺžené oproti skupine pacientov s odloženou chemoterapiou (3,11 roka verus 0,99 roka). Autori štúdie však priznávajú obmedzenú výpovednú hodnotu štúdie a naznačujú potrebu ďalších prospektívnych štúdií (16).

Z uvedených údajov vyplýva, že v komplexnej liečbe MIBC je preferovaná sekvencia neoadjuvantná chemoterapia – chirurgická liečba. Správa z 15 centier v USA poukázala na závažný fakt, že len asi 14 % pacientom s MIBC bola v rokoch 2003 – 2008 podaná neoadjuvantná chemoterapia a len asi 11 % pacientom bola podaná neoadjuvantná chemoterapia na báze cisplatinu. Na porovnanie, v uvedenom období bola aplikovaná perioperačná chemoterapia asi 34 % pacientov. Sú to alarmujúce čísla, vzhľadom na fakt, že neoadjuvantná chemoterapia je súčasťou klinických odporúčaní už od roku 2003 (13).

V súčasnosti nie sú dostupné údaje, ktoré by priamo konfrontovali výsledky v oblasti ukazovateľov prežívania pri neoadjuvantnej a adjuvantnej chemoterapii.

Paliatívna chemoterapia pokročilého (metastatického) MIBC

V liečbe pokročilého MIBC sa uplatňuje predovšetkým paliatívna chemoterapia. Podľa odporúčaní ESMO sú v prvej línii liečby pokročilého MIBC u pacienta s dobrým performance

statusom akceptované dve chemoterapeutické režimy: GC a M-VAC. Odporúčania ESMO pripúšťajú aj použitie dávkovo-denzného režimu M-VAC s následným podaním G-CSF, a to u pacientov s dobrým performance statusom (PS 0 – 1). Pridanie paklitaxelu ku kombinácii GC môže byť zvažované u vysokoselektovaných pacientov (2). Americké NCCN postupy sú podobné, štandardný M-VAC však neodporúčajú (5).

U pacientov, ktorým nie je možné podať režim na báze cisplatinu, je možné podľa odporúčaní ESMO i NCCN podať kombinovaný režim na báze karboplatiny alebo zvoliť monoterapiu taxánom alebo gemcitabínom. Odporúčania ESMO bližšie špecifikujú režimy vhodné pre túto podskupinu pacientov: M-CAVI (metotrexát/karboplatina/vinblastín) a CarboGem (karboplatina/gemcitabín). Režim CarboGem je vzhľadom na nižšiu toxicitu preferovaný (2, 5).

Európske a americké odporúčania pri druhej línii chemoterapie sa významne líšia. Podľa odporúčaní ESMO je v druhej línii liečby indikovaný tretogeneračný vinka alkaloid vinflunín v monoterapii (2). Americké odporúčania NCCN neodporúčajú ako štandardnú druholíniovú liečbu žiadny chemoterapeutický režim a odporúčajú zaradenie do štúdie možno podľa odporúčaní NCCN podať (v závislosti od prvolíniovej liečby) taxán, gemcitabín, cisplatinu, karboplatinu, doxorubicín, 5-fluorouracil, pemetrexed, metotrexát alebo vinblastín v monoterapii (5).

Účinnosť kombinovanej liečby v porovnaní s monoterapiou v druhej línii porovnávalo viaceré štúdií. Metaanalýza týchto štúdií (17) dospela k záveru, že druhá línia liečby kombinovanou chemoterapiou na báze cisplatinu, karboplatiny alebo taxánu nepriniesla predĺženie OS v porovnaní s monoterapiou paclitaxelom, docetaxelom alebo vinflunínom. Kombinovaná chemoterapia však vykazovala signifikantné predĺženie PFS a zvýšenie ORR (overall response rate, celková miera odpovede). Autori metaanalýzy konštatovali, že na objasnenie úlohy kombinovanej chemoterapie v druhej línii liečby pokročilého MIBC budú nutné ďalšie štúdié. Algoritmus systémovej liečby generalizovaného MIBC je uvedený na obrázku 4.

Neuspokojivé výsledky liečby konvenčnou chemoterapiou priniesli potrebu ďalšieho výskumu na poli cielenej liečby. V súčasnosti existuje viacero smerov, ktorými sa výskum ubera.

Mutácia v signálnej dráhe PI3K/AKT/mTOR (fosfatidylinozitol-3-kináza/akt proteín/cieľová štruktúra pre rapamycín cicavce) je prítomná až u 40 % pacientov s generalizovaným MIBC.

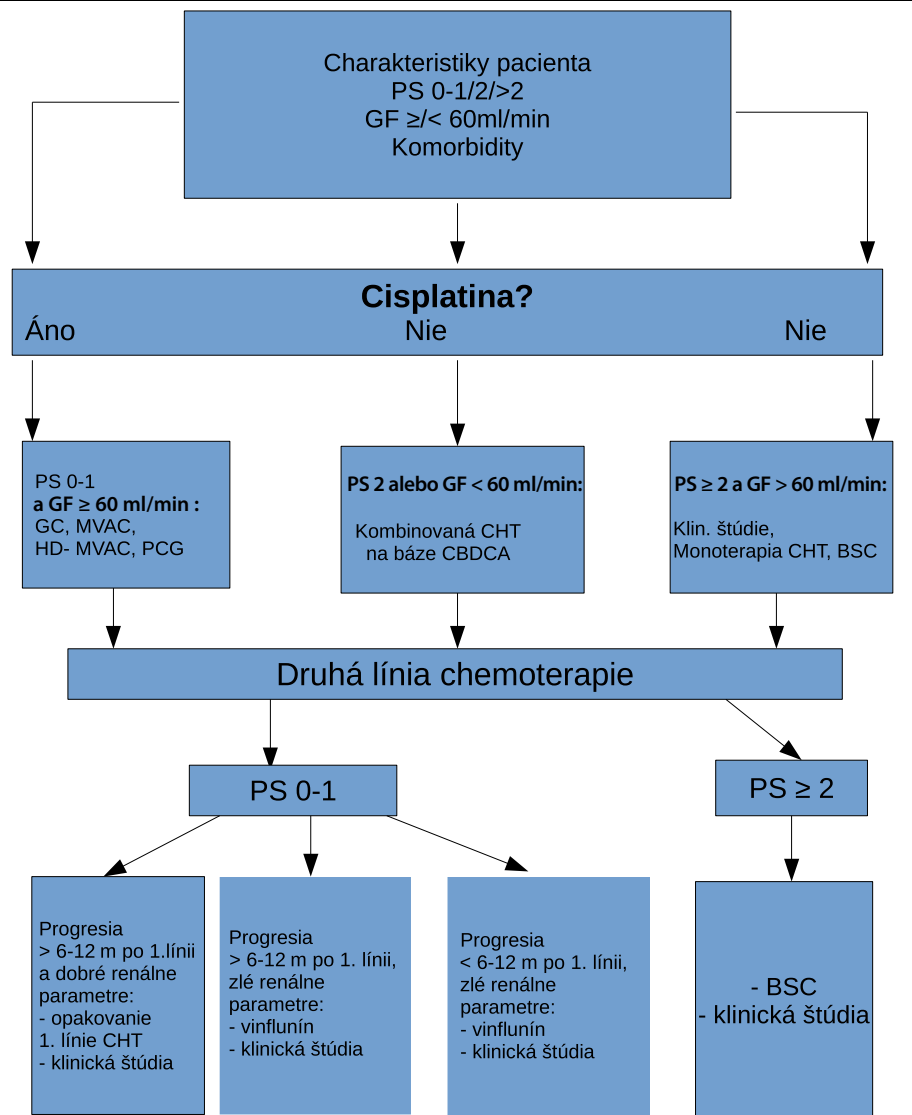
Prítomnosť tejto mutácie je spravidla spojená s horšou prognózou (18). Wagle et al. (19) opísali prípad pacienta s generalizovaným karcinómom močového mechúra, u ktorého bola pri liečbe everolimom a pazopanibom sledovaná dlhotrvajúca stabilizácia ochorenia (26 mesiacov). Predpokladá sa synergický efekt tejto kombinácie. Viaceré štúdie fázy II sledujúce monoterapiu generalizovaného karcinómu močového mechúra everolimom nepreukázali prínos tejto liečby na poli ukazovateľov prežívania. Rovnako, štúdia fázy II nepreukázala prínos temsirolimu v monoterapii pri pokročilom karcinóme močového mechúra (20). V súčasnosti prebieha štúdia fázy II s novým inhibítorom signálnej dráhy PI3K/AKT/mTOR buparlisibom (18).

Mutácia v systéme receptora pre rastový faktor fibroblastov a jeho ligandu (fibroblast growth factor receptor – FGFR a fibroblast growth factor – FGF) vedie k alterácii viacerých signálnych dráh ako Ras-Raf-Mek-Erk alebo PI3K/Akt, MAPK (mitogen-activated protein kinase, mitogénom aktivovaná proteín-kináza) a ďalších. Predpokladá sa, že mutácia podtypu FGFR3 je obzvlášť zodpovedná za rozvoj karcinómu močového mechúra. Štúdia fázy II (21) sledovala prínos dovitinibu (FGFR3 inhibítor) v liečbe pacientov s generalizovaným karcinómom močového mechúra s mutáciou FGFR3 a bez mutácie FGFR3. Rozdiel v PFS medzi oboma skupinami predstavoval 1,2 mesiaca.

Viacerí autori publikovali výsledky štúdií sledujúcich terapeutické uplatnenie poznatkov o receptoroch zo skupiny EGFR/Her (epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor – receptor pre epidermálny rastový faktor). Cetuximab (anti-EGFR1 protilátka) priniesol zhoršenie ukazovateľov prežívania (PFS, OS) po pridaní k prvej i druhej línii chemoterapie (22). V jednej štúdii fázy II (23) však pridanie cetuximabu k paklitaxelu v prvej línii liečby viedlo k predĺženiu PFS a OS a zvýšeniu miery celkovej odpovede na liečbu. Tieto údaje sú však zatiaľ jedinú a na potvrdenie tohto benefitu budú nutné ďalšie štúdie. Lapatinib, tirozínkinázový inhibítor inhibujúci EGFR1 i HER2, v štúdii fázy II Wulfinga et al. (24) v druhej línii liečby priniesol signifikantné predĺženie OS. Nedávno publikovaná štúdia Powlesa et al. (25) však tento benefit nepotvrdila.

Využitie antiangiogénnych agens v liečbe pokročilého karcinómu močového mechúra bolo skúmané viacerými autormi. Mazzola a Chin sumarizovali výsledky týchto štúdií a dospeli k záveru, že pridanie antiangiogénnych agens do liečby pokročilého karcinómu močového me-

Obrázok 4. Algoritmus na manažment metastatického urotelového karcinómu močového mechúra (prevzaté a preložené zo smerníc Európskej urologickej spoločnosti (European Association of Urology, EAU, 2016)



Vysvetlivky: BSC – best supportive care/symptomatiký postup, CHT – chemoterapia, CBDCA – karboplatina, GC – gemcitabín a cisplatina, GF – glomerulárna filtrácia, MVAC – metotrexát, vinblastín, adriamycín, cisplatina, HD-MVAC – vysokodávkový metotrexát, vinblastín, adriamycín, cisplatina, PS – performance status/výkonnostný stav, PCG – paklitaxel, cisplatina, gemcitabín

chúra bez selekcie pacientov prinieslo neuspokojivé výsledky. Autori v závere konštatujú, že budú nutné ďalšie štúdie a volajú po dôslednej selekcii pacientov vhodných na antiangiogénnu liečbu na základe prediktívnych faktorov (26).

Jednou z najnovších a najdynamickejšie sa rozvíjajúcich sa liečebných modalít v onkológii je imunoterapia. Moderná imunoterapia sa zameriava na moduláciu inhibičných dráh na úrovni tzv. checkpointov („kontrolných bodov“) inhibičných dráh. Jednou z týchto dráh, ktorá je častým cieľom imunoterapeutík, je systém PD1-PD-L1 (programmed-death receptor 1 proteín a jeho ligand). PD1 je receptor, ktorého zvýšená expresia na povrchu T-lymfocytov vedie k inhibícii a apoptóze regulačných T-lymfocytov a k supresii aktivity špecifickej imunity. Obdobný

efekt má aj zvýšená expresia ligandu PD-L1 na povrchu nádorových buniek. Tento fenomén sprevádza široké spektrum maligných ochorení a predpokladá sa, že ide o jeden zo základných mechanizmov uplatňujúcich sa v kaskáde kancerogenézy. Sľubné výsledky priniesla štúdia Powlesa et al. (27) sledujúca účinnosť atezolizumabu (anti-PD-L1 protilátka) v tretej a ďalšej línii paliatívnej liečby urotelového karcinómu močového mechúra. Zo 65 pacientov 17 dosiahlo odpoveď na liečbu, z toho dvaja kompletnú odpoveď. ORR bol významne závislý od miery expresie PD-L1. Miera expresie PD-L1, vyjadrená imunohistochemickým skóre (IHC 0-3), bola teda silným prediktívnym faktorom liečby. Veľká štúdia fázy II potvrdila tieto výsledky, ORR vzrástol z 15 % (celá populácia 310 pacientov) na 26 %

u IHC skóre 2/3. Ako exploratívny cieľ štúdie bola klasifikácia pacientov podľa TCGA (The Cancer Genome Atlas) na luminálny a bazálny podtyp. Odpovede na atezolizumab boli signifikantne vyššie v luminálnom podtype (cluster II) – až 34 % (28). Identifikácia prediktívnych faktorov je v cieľovej liečbe dôležitý faktor umožňujúci selekciu tých pacientov, ktorí majú reálny predpoklad benefitu z podávania tejto často finančne mimoriadne náročnej liečby.

Plimack et al. (29) publikovali výsledky štúdie sledujúcej účinnosť pembrolizumabu (anti-PD-L1 protilátka) v liečbe metastatického MIBC. Do tejto štúdie boli zaradení len pacienti s metastatickým alebo recidivujúcim karcinómom močového mechúra s prítomnou expresiou PD-L1. Z 33 pacientov dosiahlo 27,6 % odpoveď na liečbu, 10 % dosiahlo kompletnú odpoveď na liečbu. Medián PFS bol 2 mesiace a medián OS bol 12,7 mesiaca.

V súčasnosti prebiehajú ďalšie štúdie sledujúce využitie anti-PD1/PD-L1 protilátok v liečbe MIBC, a to v neoadjuvantnej, adjuvantnej i paliatívnej indikácii (18).

Prezentujeme prípad pacientky s pokročilým MIBC, ktorá prežívala bez progresie viac ako 1 rok po ukončení chemoterapie vinflunínom, a prípad pacienta vo vyššom veku s iniciálne lokalizovaným ochorením, u ktorého došlo ku skorej generalizácii ochorenia.

Kazuistiky

Prípad 1

63-ročná pacientka bez závažnejších komorbidít s tumorom malej panvy dokumentovanom CT vyšetrením bola prijatá na Chirurgickú kliniku Fakultnej nemocnice Trenčín. Bolo predpokladané črevné origo ochorenia (colon sigmoideum), pri laparotómii však bola zistená rozsiahla infiltrácia močového mechúra. K operácii bol prizvaný urológ a bola realizovaná resekcia sigmy a radikálna cystektómia s lokoregionálnou lymfadenektómiou. Histologické vyšetrenie a doplnená imuno-histochemická analýza preukázala urologické origo nálezu; šlo o stredne diferencovaný MIBC. Z 20 uzlín boli 4 uzliny pozitívne na prítomnosť metastáz. Následne bolo rozhodnuté o začatí adjuvantnej chemoterapie. Bolo podaných 6 cyklov chemoterapie v režime GC (cisplatina 75 mg/m² deň 1, gemcitabín 1 000 mg/m² deň 1, deň 8, deň 15, opakovanie cyklu každé 4 týždne). Po tejto liečbe bola pacientka zaradená do dispenzárnej starostlivosti. O 6 mesiacov bola dokumentovaná recidíva ochorenia

s generalizáciou ochorenia do pľúc, pečene a retroperitoneálnych uzlín. Bolo rozhodnuté o začatí paliatívnej chemoterapie. Pacientke bolo podaných 6 cyklov chemoterapie v režime monoterapia vinflunínom (320 mg/m² v deň 1 každé 3 týždne), po ktorých bola dokumentovaná parciálna regresia ochorenia (zmenšenie počtu a veľkosti pľúcnych metastáz, zmenšenie hepatálnych metastáz, zmenšenie patologickej retroperitoneálnej lymfadenopatie). Pacientka bola následne dispenzarizovaná v pravidelných trojmesačných intervaloch (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, CT vyšetrenie hrudníka, abdomenu a malej panvy). Po 15 mesiacoch pacientka zomrela v domácich podmienkach. Nebolo možné pritom určiť, či išlo o následok progresie malígneho ochorenia, alebo následok neidentifikovanej komorbidity.

Prípad 2

75-ročný pacient podstúpil transuretrálnu resekciu tumoru močového mechúra (transurethral resection of bladder tumour, TURBT) na Urologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín. Histologickým vyšetrením bol potvrdený MIBC, G3. Doplnené CT abdomenu a malej panvy preukázalo tumor lokalizovaný do trigona močového mechúra s bilaterálnou obštrukciou ureterov a bilaterálnou hydronefrózou. CT ďalej ukázalo bilaterálne prítomné lézie nadobličiek. Bola realizovaná bilaterálna nefrostómia a pacient bol prezentovaný na Multidisciplinárnom seminári FN Trenčín. Bolo rozhodnuté o podaní kombinovanej neoadjuvantnej chemoterapie. Po 4 cykloch chemoterapie v režime GC (cisplatina 75 mg/m² deň 1, gemcitabín 1 000 mg/m² deň 1, deň 8, deň 15, opakovanie cyklu, každé 4 týždne) bolo realizované re-stagingové CT. Ochorenie bolo považované za lokalizované. Navrhovaná radikálna cystektómia bola zamietnutá samotným pacientom. Preto bola pacientovi po dokončení podávania neoadjuvantnej chemoterapie aplikovaná na oblasť malej panvy radikálna rádioterapia v TD: 64 Gy. Bohužiaľ, po dvoch mesiacoch od ukončenia radikálnej liečby došlo ku generalizácii ochorenia (solitárna metastáza v hepate a 3 pľúcne noduly). Bola indikovaná paliatívna chemoterapia. Vzhľadom na použitie režimu GC ako neoadjuvantnej chemoterapie a skorej recidívy ochorenia po radikálnej multimodálnej liečbe bola zvolená monoterapia vinflunínom (320 mg/m² v deň 1, každé 3 týždne). Boli podané 4 cykly chemoterapie. Po 4. cykle pacient zomrel v dôsledku febrilnej neutropénie s ťažkým septickým priebehom.

Diskusia

U pacientky v prvom prípade zobrazovacie metódy nedokázali spoľahlivo diferencovať medzi urologickým a gastrointestinálnym origom malignity, čo viedlo k iniciálne zlej stratégii liečby. Poznatok o urologickom pôvode malignity by viedol k podaniu neoadjuvantnej chemoterapie s cieľom dosiahnuť downstaging tumoru a následnú lepšiu operabilitu nálezu. Domnievame sa, že realizácia cystoskopie pri takomto CT náleze v malej panve by odhalila tumor močového mechúra a viedla k správnej liečbe. U pacientky z prípadu 1 bola napriek radikálnej operácii a adjuvantnej chemoterapii dokumentovaná pomerne skorá progresia ochorenia (6 mesiacov). Napriek vyššiemu veku neboli sledované žiadne limitujúce komorbidity, čo umožnilo podanie 6 cyklov paliatívnej chemoterapie. Podanie tejto chemoterapie malo za následok 15-mesačné prežívanie bez progresie ukončené úmrtím, o ktorom nemáme jasný dôkaz, že bolo zapríčinené práve progresiou malígneho ochorenia.

Prípad 2 ilustruje terapeutický postup lege artis, ktorého výsledky sú limitované vyšším vekom pacienta a nepriaznivými biologickými vlastnosťami tumoru. Napriek kombinovanej multimodálnej liečbe došlo u pacienta k skorej recidíve ochorenia. Limitované fyziologické rezervy u pacienta vo vyššom veku viedli k zlej tolerancii následnej paliatívnej chemoterapie. V dôsledku eskalovanej hematologickej toxicity došlo k úmrtiu pacienta napriek tomu, že samotný rozsah malignity priamo nekompromitoval vitálne funkcie pacienta.

Záver

Dlhodobý výskum potvrdil miesto neoadjuvantnej chemoterapie v multimodálnej liečbe MIBC. Napriek rovnako dlhodobej snahe o osvetu u odbornej verejnosti je aj v súčasnosti veľké množstvo pacientov liečených bez podania neoadjuvantnej liečby. Tento problém sa netýka len Slovenska, ale je opisovaný celosvetovo. Význam adjuvantnej chemoterapie ako určitej snahy o nápravu situácie u pacientov, ktorým nebola podaná neoadjuvantná chemoterapia, ostáva otvorený. V Slovenskej republike pretrváva ďalší závažný problém v komplexnom manažmente MIBC; je ním relatívne nízky počet realizovaných radikálnych cystektómií. V rokoch 2000 – 2010 sa počet vykonaných radikálnych cystektómií za rok na Slovensku nemenil (48 v roku 2000 v porovnaní s 49 v roku 2010) (30). Na porovnanie, v Českej republike bolo v roku 2007 – 2013 realizovaných priemerne 304 radikálnych cystektómií ročne (31).

Neuspokojivé výsledky systémovej paliatívnej liečby pokročilého MIBC na poli ukazovateľov prežívania vytvárajú tlak na výskum nových liečiv s lepšími terapeutickými výsledkami, ale aj s lepšou toleranciou liečby. Výskum sa ubera viacerými smermi, z ktorých len niektoré priniesli sľubné výsledky. Implementácia nových liečiv, ktoré by predstavovali zásadný prelom v liečbe tejto malignity, ostáva zrejme otázkou dlhodobého časového horizontu.

Literatúra

1. Cancer Facts and Figures 2016 [online]. *American Cancer Society*. 2016. Available from: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-sp-047079.pdf>>. Accessed January 24, 2016.
2. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, Santis MD, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sept 1;25(suppl 3):iii40–8.
3. Chakameh SD, Krajčovičová I, Sieberová G. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2009 [online]. *Národné centrum zdravotníckych informácií*. 2009. Available from: <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2009.pdf>. Accessed December 12, 2015.
4. Mardiak J, Mego M, Palacka P, Chovanec M. *Nádory genitourinárneho traktu*. Bratislava. Univerzita Komenského v Bratislave; 2013: 48–55.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines Version 2.2015, Bladder Cancer [online]. *National Comprehensive Cancer Network*. 2015. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf>. Accessed January 24, 2016.
6. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1903–6.
7. International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer, Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European, Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group, the Australian Bladder, Cancer Study Group, the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Finnbladder, Norwegian, Bladder Cancer Study Group, and Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group. 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 Jun 1;29(16):2171–7.
8. Grossmann HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859–66.
9. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):561–9.
10. Advanced Bladder Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202–5, discussion 205–6.
11. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2015 Feb;67(2):241–9.
12. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015 Aug 1;121(15):2586–93.
13. Sternberg CN, Apolo AB. Everything Old Is New Again! Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1868–70.
14. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollella CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 Mar 1;23(3):695–700.
15. Leow JL, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM et al.: Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):42–54.
16. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):76–86.
17. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Jan 1;27(1):49–61.
18. Knollman H, Godwin JL, Jain R, Wong Y-N, Plimack ER, Geynisman DM. Muscle-invasive urothelial bladder cancer: an update on systemic therapy. *Ther Adv Urol*. 2015 Dec;7(6):312–30.
19. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Hodis E, Jacobus S, Supko JG, et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov*. 2014 May;4(5):546–53.
20. Gerullis H, Eimer C, Ecke TH, Georgas E, Freitas C, Kastenhof S, et al. A phase II trial of tlemsirrolimus in second-line metastatic urothelial cancer. *Med Oncol*. 2012 Mar 25;29(4):2870–6.
21. Milowsky MI, Dittrich C, Durán I, Jagdev S, Millard FE, Sweeney CJ, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014 Dec 1;50(18):3145–52.
22. Hussain M, Daignault S, Agarwal N, Grivas PD, Siefker-Radtke AO, Puzanov I, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine/Cisplatin With or Without Cetuximab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(17):2684–93.
23. Wong Y-N, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, et al. Phase II Trial of Cetuximab With or Without Paclitaxel in Patients With Advanced Urothelial Tract Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3545–51.
24. Wülfing C, Machiels J-PH, Richel DJ, Grimm M-O, Treiber U, De Groot MR, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13):2881–90.
25. Powles T, Huddart RA, Elliott T, Jones R, Hussain SA, Crabb SJ, et al. A phase II/III, double-blind, randomized trial comparing maintenance lapatinib versus placebo after first line chemotherapy in HER1/2 positive metastatic bladder cancer patients. *ASCO Meet Abstr*. 2015 May 20;33(15 suppl):4505.
26. Mazzola CR, Chin J. Targeting the VEGF pathway in metastatic bladder cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015 Jul 3;24(7):913–27.
27. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):558–62.
28. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [online]. *The Lancet*. 2016. Available from: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616005614>>. Accessed March 13, 2016.
29. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Montgomery R. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: Updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012 [online]. *J Clin Oncol*. Available from: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/147894-156>>. Accessed March 13, 2016.
30. Kliment J. Chirurgické výkony na urologických pracoviskách Slovenskej republiky v rokoch 2000 – 2010. *Klin. Onkol*. 2011;7(2–3):76–81.
31. Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2013 [online]. *Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky ČR*. 2013. Available from: <<http://www.uzis.cz/publikace/hospitalizovani-nemocnicich-cr-2013>>. Accessed March 19, 2016.

MUDr. Filip Kohútek
Fakultná nemocnica Trenčín,
Onkologické oddelenie
Legionárska 28, 911 01 Trenčín
filip.kohutek@gmail.com

