

Farmakoterapie pokročilého či metastazujícího nádoru močového měchýře

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Karcinom močového měchýře je v pořadí všech nádorových onemocnění devátou nejčastěji diagnostikovanou malignitou na celém světě. Chemoterapie v léčbě pokročilého a metastatického karcinomu močového měchýře představuje standardní léčebnou metodu. Režimy založené na cisplatině dosahují vysokého procenta odpovědí. Gemcitabin s cisplatinou je standardním chemoterapeutickým režimem pro 1. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře. Vinflunin má doporučení pro podání v 2. linii u nemocných s metastatickým uroteliálním karcinomem močového měchýře po selhání předchozí léčby platinovým derivátem.

Klíčová slova: metastatický karcinom močového měchýře, chemoterapie, M-VAC, gemcitabin/cisplatin, vinflunin.

Pharmacotherapy of advanced or metastatic bladder cancer

Bladder cancer is the ninth most commonly diagnosed malignancy among all cancers worldwide. Chemotherapy in treating advanced and metastatic bladder cancer has been established as a standard therapeutic method. Cisplatin-based regimens achieve high response rates. Gemcitabine with cisplatin is a standard chemotherapy regimen for the first-line treatment of metastatic urothelial bladder cancer. Vinflunine is recommended for administration in the second line in patients with metastatic urothelial bladder cancer following the failure of previous treatment with a platinum derivative.

Key words: metastatic bladder cancer, chemotherapy, M-VAC, gemcitabine/cisplatin, vinflunine.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 13–15

Karcinom močového měchýře je v pořadí všech nádorových onemocnění devátou nejčastěji diagnostikovanou malignitou na celém světě. Představuje 5–10 % všech maligních nádorů v USA a Evropě a je čtvrtým nejčastěji se vyskytujícím nádorem u mužů (1). Incidence onemocnění stoupá s věkem. Asi 2/3 případů se vyskytují u osob ve věku 65 let a výše. Poměr postižení mužů v poměru k ženám je 2,8:1 (2).

V době stanovení diagnózy je asi 75–85 % tumorů povrchových a 15 % lokálně pokročilých. Následně asi 20–30 % primárně povrchových nádorů přechází do formy tumorů infiltrujících svalovinu měchýře a pokud nejsou adekvátně léčeny, zakládají vzdálené metastázy. Pacienti, u nichž je v době prvního záchytu prokázána infiltrující forma karcinomu močového měchýře, již mají v 50 % metastázy (3).

Chemoterapie v léčbě pokročilého a metastatického karcinomu močového měchýře představuje standardní léčebnou metodu. Její podání u metastatického onemocnění není jen s cílem prodloužit přežití, ale také významně zlepšit kvalitu života. Režimy založené na cisplatině dosahují vysokých odpovědí, ale medián přežití se i přes agresivní terapii pohybuje kolem 15 měsíců. Čtyřkombinační režim M-VAC (metotrexát/vinblastin/doxorubicin/cisplatin) v nerandomizovaném klinickém trialu (4) prokázal regresi tumoru u 72 % nemocných, z toho

v 36 % bylo dosaženo kompletní remise. Po dobu 3 let přežívalo 55 % léčených, kteří této kompletní remisi dosáhli. M-VAC byl spojen s vysokou toxicitou, zejména leukopenií, mukozitidou, febrilní neutropenií a také úmrtím spojeným s léčbou. Vzhledem k těmto komplikacím byla snaha o redukci nežádoucích účinků se zachováním účinnosti. M-VAC byl proto srovnáván s monoterapií cisplatinou v prospektivní randomizované studii (5). Režimem M-VAC nebo cisplatinou v 28denním intervalu bylo léčeno do progresu nebo maximálně 6 cyklů 269 nemocných. Procento dosažených odpovědí, doba do progresu i celkové přežití byly u kombinace M-VAC ve srovnání s monoterapií cisplatinou vyšší (39 % vs. 12 %, 10,0 vs. 4,3 měsíce, 12,5 vs. 8,2 měsíce).

Následně byl M-VAC v randomizovaném trialu EORTC fáze III. (protokol #30924) srovnáván ve standardním dávkovacím režimu a ve vysokodávkovém režimu (6). Pacienti byli randomizováni do ramene s „high-dose“ M-VAC podávaným každé dva týdny s podporou růstových faktorů a do ramene se standardním dávkováním podávaným každé čtyři týdny. Bylo dosaženo rozdílů v počtu objektivních odpovědí (63 % vs. 50 %), kompletních remisí (21 % vs. 9 %), doby do progresu (9,1 vs. 8,2 měsíce) ale nebylo dosaženo rozdílů v celkovém přežití, které bylo stanoveno jako primární cíl (15,5 vs. 14,1 měsíce). V následné revizi po 7 letech

sledování „high-dose“ M-VAC prokázal signifikantní redukci rizika úmrtí v 5letém sledování (21,8 % vs. 13,5 %; hazard ratio = 0,76). Toxicita byla vyšší v rameni s M-VAC. Na základě této studie byl „high-dose“ M-VAC zaveden v řadě center jako standardní terapeutický režim. Randomizovaná studie (7) srovnávala M-VAC s režimem CISCA (cisplatin, cyklofosamid a doxorubicin). Léčbou M-VAC bylo dosaženo vyšší procento odpovědí (65 % vs. 45 %) a také delší přežití (48 vs. 36 týdnů) ve srovnání s léčbou kombinací CISCA.

Ve studiích fáze II. gemcitabin v kombinaci s cisplatinou prokázal odpověď v 50 % s mediánem přežití 14 měsíců. Na podkladě těchto výsledků a vysoké toxicity stupně 3/4 po léčbě M-VAC byla provedená randomizovaná studie fáze III, do které bylo zařazeno 405 pacientů. Srovnávala čtyřkombinaci M-VAC vs. dvojkombinaci gemcitabin/cisplatin. Většího počtu podaných cyklů za výrazně menší toxicity bylo dosaženo v dvojkombinačním režimu. Celkové přežití bylo v obou ramenech stejné, 5leté přežití bylo 13 % pro gemcitabin/cisplatinu a 15,3 % pro M-VAC (tabulka 1). Vzhledem k výsledku se gemcitabin s cisplatinou stal standardním terapeutickým režimem pro 1. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře (8).

Studie EORTC (protokol #30986) srovnávala kombinaci gemcitabin/carboplatina s meto-

trexátem, carboplatinou a vinblastinem (M-CAVI) u pacientů s pokročilým karcinomem močového měchýře, kteří pro renální dysfunkci nebo komorbiditu nemůžou být léčeni cisplatinou. Zařazeno bylo 178 nemocných, objektivních odpovědí v rameni s gemcitabinem a carboplatinou bylo dosaženo u 42 % léčených a u kombinace M-CAVI u 30 %. Carboplatina se stala variantou pro pacienty s kontraindikacemi cisplatin, studie také ukázala, že věk není kontraindikací pro podání cisplatin (9).

Vzhledem k roli VEGFR a EGFR na růst a progresi uroteliálního karcinomu probíhá celá řada klinických studií s cílenou léčbou jako sunitinib (multikinázový TKI receptor), everolimus (mTOR inhibitor), dále lapatinib (HER-2 a EGFR TKI), erlotinib (HER-1 a HER-2 TKI) a jiné (tabulka 2).

Bevacizumab ve studii fáze II Hoosier Oncologygroup (GU 04–75) byl aplikován současně s gemcitabinem a cisplatinou v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny, u 72 % léčených bylo dosaženo objektivní odpovědi, kompletní remise bylo dosaženo u 21 % pacientů, doba bez progresu onemocnění byla 8,2 měsíce a celková doba přežití 20,4 měsíce (10). Pozitivita Her-2/*neu* u pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře je velmi variabilní, a to 8,5 % až 81 %. Ve studii fáze II, kde byl trastuzumab u HER-2/*neu* pozitivních pacientů kombinován s paclitaxelem, carboplatinou a gemcitabinem, bylo u 70 % léčených dosaženo objektivní odpovědi, doba do progresu byla 9,3 měsíce a medián přežití 14,1 měsíce. I když jsou tyto výsledky u HER-2/*neu* pozitivních pacientů velmi slibné, není prozatím u uroteliálního karcinomu močového měchýře testování HER-2/*neu* exprese standardem (11).

Léčba 2. linie metastatického uroteliálního karcinomu byla dlouhou dobu bez jasného doporučení. Monoterapie s paclitaxelem, ifosfamidem, docetaxelem prokázaly 20 % a menší odpověď. Kombinační režimy, např. gemcitabin s paclitaxelem, oxaliplatin s fluorouracilem (FOLFOX), demonstrovaly odpovědi od 20 % do 27 % se signifikantní hematologickou toxicitou a periferní neuropatií. Klinický stav pacientů a druhotné projevy progredujícího metastatického onemocnění (např. hydronefróza, zhoršení renálních funkcí atd.) ukázaly, jak je těžké do klinické studie pro 2. linii zařadit pacienta a po celou dobu studie ho v ní udržet (3).

V současnosti je pouze jeden preparát s registrací pro tuto fázi onemocnění, a to vinflunin. Bennouna hodnotil vinflunin ve studii fáze I u 31 nemocných s pokročilými karcinomy (12). Pacienti byli léčeni eskalujícími dávkami

Tabulka 1. Výsledky studie fáze III srovnávající gemcitabin/cisplatinu versus metotrexát/vinblastin/doxorubicin/cisplatinu (M-VAC) v 1. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře

Výsledky	M-VAC	Gemcitabin/cisplatin
% odpovědi	49%	46%
Doba do progresu (měsíce)	7,4	7,4
Celkové přežití (měsíce)	13,8	14,8

Tabulka 2. Klinické studie fáze I/II s cílenou léčbou v 1. linii léčby metastatického karcinomu močového měchýře

Studie	Fáze	Terapie
NCT00461851	II	gemcitabin + cisplatin + sorafenib
NCT01089088	II	gemcitabin + cisplatin + sunitinib
NCT01090466	I/II	gemcitabin + cisplatin + temsirolimus
NCT01126749	I/II	gemcitabin + cisplatin + eribulin
NCT01118039	II	sunitinib

Tabulka 3. Přehled úprav dávek pro intravenózní podání vinfluninu u dospělých s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po předchozí léčbě platinovým derivátem (15)

Úpravy dávky	
pacienti s PS 1 nebo 0 po předchozí radioterapii na oblast pánve	280 mg/m ² při zahájení léčby, poté zvýšení na 320 mg/m ² v případě neprokázané toxicity s nutností odložení léčby nebo redukce dávky
pacienti s poruchou funkce jater	mírná (Childovo-Pughovo skóre, třída A): 250 mg/m ² á 3 týdny střední (Childovo-Pughovo skóre, třída B): 200 mg/m ² á 3 týdny
pacienti s poruchou funkce ledvin	střední (CL _{CR} 40–60 mL/min): 280 mg/m ² á 3 týdny těžká (CL _{CR} 20 až < 40 mL/min): 250 mg/m ² á 3 týdny
starší pacienti	> 75 let ale < 80 let: 280 mg/m ² á 3 týdny > 80 let: 250 mg/m ² á 3 týdny
CL _{CR} – clearance kreatininu; PS – performance status – podle SPC Javlor, 2011 (15)	

mi v rozmezí od 30 do 400 mg/m² vinfluninu podávaného i. v. v 21denním intervalu a jako maximálně tolerovatelná dávka bylo autory studie stanoveno 400 mg/m². Jako nežádoucí účinky byly pozorovány mukozitida, zácpa a neutropenie, ale velmi krátkého trvání. Na základě dobrého bezpečnostního profilu ze studií fáze I a prokázané remise u pacientů s uroteliálním karcinomem močového měchýře byly s vinfluninem zahájeny studie fáze II právě u uroteliálního karcinomu (13). Objektivní odpovědi bylo dosaženo u 24 % nemocných předtím léčených pro pokročilé onemocnění a u 6 % nemocných předléčených neoadjuvantní nebo adjuvantní terapií. Medián doby trvání odpovědi byl 9,1 měsíce a přežití bez progresu onemocnění bylo 3 měsíce. Medián celkového přežití představoval 6,6 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi souvisejícími s léčbou vinfluninem byly hematologické poruchy jako neutropenie, anémie, dále gastrointestinální poruchy, především zácpa, anorexie, nauzea, stomatitida/mukozitida, zvracení, bolest břicha, průjem a astenie. Neutropenie je častým nežádoucím účinkem léčby vinfluninem, febrilní neutropenie se objevila ve studii

fáze III u 6 % nemocných. U 15,3 % léčených pacientů se objevila závažná zácpa, která je však reverzibilní a nezhoršuje se. Od 1. dne do 5. nebo 7. dne léčebného cyklu je potřeba dodržovat speciální dietní opatření, jako je perorální hydratace a podání laxativ. Při podání vinfluninu bylo zaznamenáno podráždění žil, bez nutnosti přerušování léčby. Po podání vinfluninu bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Při podávání vinfluninu nebyl zaznamenán vliv na zhoršení renálních funkcí (14).

Závěr

V léčbě metastatického karcinomu močového měchýře se primárně uplatňují platinové deriváty. Kombinace gemcitabin/platina je standardním chemoterapeutickým režimem pro podání v 1. linii léčby. V současné době probíhá řada klinických studií s cílenou léčbou se snahou o prodloužení přežití za nízké toxicity a přijatelné kvality života. Vinflunin má jako jediný preparát doporučení pro podání v druhé linii u nemocných s uroteliálním karcinomem močového měchýře po selhání předchozí léčby platinovým derivátem pro pokročilé nebo metastatické onemocnění.

Literatura

1. Minčík I. Diagnostika nádorů močového měchýře. Česká urologie 2009; 13(1): 43–60.
2. Vařešková K, Povová J, Janout V. Epidemiologie karcinomu močového měchýře. Urol. praxi, 2013; 14(3): 104–108.
3. Katolická J. Chemoterapie u invazivního a metastatického karcinomu nádorů močového měchýře. Urol list 2011; 9(3): 40–45.
4. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989; 64(12): 2448–2458.
5. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol. 1992; 10(7): 1066–1073.
6. 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, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000; 18(17): 3068–3077.
7. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol. 1990; 8(6): 1050–1055.
8. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4602–4608.
9. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of urothelium. Cancer. 2004; 100(8): 1639–1645.
10. Hahn NM, Stadler WM, Zon R, et al. Mature results from Hoosier Oncology Group GU 04–75 phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and bevacizumab (B) as first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma (UC). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: 2010. Chicago, IL.
11. Hussain RS, Vaishampayan U, DU W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol. 2001; 19(9): 2527–2533.
12. Johnson P, Geldart T, Fumoleau P, Pinel MC, Nguyen L, Judson I. Phase I study of vinflunine administered as a 10-minute infusion on days 1 and 8 every 3 weeks. Invest New Drugs. 2006; 24(3): 223–231.
13. Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer. 2006; 94(10): 1395–1401.
14. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer. 2009; 115(18): 4110–4117.
15. Javlor 25 mg/ml concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency, 2011 Nov 10.

Článek přijat redakcí: 7. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2015

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz
