

Současné postavení chemoterapie v léčbě karcinomu močového měchýře

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny v Brně

Chemoterapie se v léčbě karcinomu močového měchýře uplatňuje u všech klinických stadií. Její podání je indikováno dle doporučení Evropské urologické společnosti (EAU guidelines) jak u neinvazivních forem (A), tak v neoadjuvantním (1a) a adjuvantním (A) v případě klinických studií a pro nemocné s pozitivními uzlinami bez neoadjuvantní léčby (C) podání u invazivních nádorů. Jasné místo má v léčbě nemocných s metastatickým onemocněním (1b) jak pro první linii založenou na cisplatině tak pro vinflunin v druhé linii. Imunoterapie přináší nové možnosti léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře.

Klíčová slova: intravezikální chemoterapie, neoadjuvantní chemoterapie, adjuvantní chemoterapie, paliativní chemoterapie, imunoterapie.

Current position of chemotherapy in treating bladder cancer

Chemotherapy in treating bladder cancer is used in all clinical stages. Its administration is indicated according to the European Association of Urology guidelines in both non-invasive forms (A) and neoadjuvant (1a) and adjuvant (A) in the case of clinical trials and for patients with positive nodes without neoadjuvant therapy (C) administration in invasive tumours. It has a clear role in treating patients with metastatic disease (1b) both for the cisplatin-based first line and for vinflunine in the second line. Immunotherapy brings new treatment options for metastatic urothelial carcinoma of the urinary bladder.

Key words: intravesical chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, palliative chemotherapy, immunotherapy.

Nádory močového měchýře představují asi 4,5 % všech nádorových onemocnění. Uroteliální karcinom močového měchýře je chemosenzitivní choroba. V době stanovení diagnózy je asi 75–85 % tumorů povrchových a 15 % lokálně pokročilých (1).

Chemoterapie se v léčbě karcinomu močového měchýře uplatňuje už u neinvazivních stadií. Nemocní s nádory nízkého rizika (solitární, Ta, G1, průměr < 3 cm) primárně nevyžadují dlouhodobou instilační léčbu. Intravezikální instilační léčba chemoterapií se doporučuje v případě recidivy. Pacienti s nádory se středním rizikem (Ta-T1, G1-2, mnohočetné, > jak 3 cm v průměru) by měli být po transuretrální resekci léčeni adjuvantní instilační terapií. Nejčastěji používané látky k instilaci jsou z cytostatik mitomycin C 20–40 mg, epirubicin 50–80 mg na jednu instilaci (2). U tumorů Ta, T1 je

výhodná jednorázová instilace prováděná hned per nebo pooperačně. Metaanalýza sedmi randomizovaných studií (zahrnující 1 476 pacientů se střední dobou sledování 3,4 roku) prokázala, že jedna okamžitá instilace chemoterapeutik po transuretrální resekci snižuje relativní riziko recidivy o 40 %. Přináší benefit jak u pacientů s jedním tumorem, tak u pacientů s vícečetnými tumory. Důležité je správné načasování. Ve všech studiích je instilace aplikovaná během 24 hodin po operaci (3). S ohledem na účinnost jsou cytostatika mitomycin, epirubicin i doxorubicin srovnatelná.

Neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie u invazivního karcinomu močového měchýře

Standardním postupem u pacientů s lokalizovaným, svalovinu infiltrujícím karcinomem

močového měchýře je radikální cystektomie s derivací moče. Je zde ale riziko vzniku vzdálených metastáz a také lokoregionálního návratu onemocnění. Multimodální přístup ve formě neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie byl hodnocen v randomizovaných studiích a může být použit ke snížení počtu relapsů a zvýšit tak možnost vyléčení pacienta (4). U pacientů se svalovinu infiltrujícím karcinomem močového měchýře je nejdůležitější identifikovat jak nemocné, kteří mohou být radikální cystektomií vyléčeni a také nemocné, kteří mají vysoké riziko lokálního návratu choroby nebo vzniku metastáz (5). Podání systémové chemoterapie založené na cisplatině aplikované před (neoadjuvantně) nebo po (adjuvantně) radikální cystektomii má potenciál eradikovat mikrometastázy a může prodloužit přežití takto léčených nemocných.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(2): 64–68

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2015

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2016

Tab. 1. Výsledky randomizovaných klinických studií s neoadjuvantní chemoterapií u svalovinu infiltrujícího karcinomu močového měchýře

Studie	N	Režim chemoterapie	Kontrolní rameno	pCR	Benefit
EORTC/MRC (7)	976	CMV (3x), poté cyst. nebo RT	cyst. nebo RT	33 %	5,5 % pro CMV
INT 0080/SWOG 8710 (8)	317	M-VAC (3x), poté cyst.	cyst. c	38 %	Benefit M-VAC (p=0,06)
Nordic (9)	325	CA (2x) poté cyst nebo RT	cyst. nebo RT	NR	Bez rozdílu
Nordic 2 (10)	317	CM (3x) poté cyst.	cyst.	26,4 %	Bez rozdílu
Italy (GISTV)(11)	171	M-VEC (3x) poté cyst.	cyst.	28 %	Bez rozdílu

N – počet pacientů; CMV – cisplatina, metotrexat, vinblastin; CA – cisplatina, adriamycin; CM – cisplatina, metotrexat; pCR – patologická kompletní remise; M-VAC – cisplatina, metotrexat, vinblastin, adriamycin; M-VEC – cisplatina, metotrexat, vinblastin, epirubicin; NR – nezhodnoceno; RT – radioterapie; cyst – cystektomie

Tab. 2. 5leté přežití v procentech u pacientů po neoadjuvantní chemoterapii s následnou cystektomií a rozsahem lymfadenektomie (20)

Výkon	5leté přežití	Bez lokální recidivy
cystektomie + neoadjuvance + > 10 uzlin	81 %	91 %
cystektomie + > 10 uzlin	66 %	90 %
cystektomie + neoadjuvance + < 10 uzlin	55 %	73 %
cystektomie + < 10 uzlin	39 %	66 %

Tab. 3. Retrospektivní analýzy podání vinfluninu v II. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře z běžné klinické praxe (32)

	Retrospektivní francouzská studie	Retrospektivní španělská studie	Prospektivní německá studie
Počet nemocných	66	134	77
Medián věku	67	66	67
Performans status	0 : 32 % 1 : 61 % > 2 : 7 %	0 : 25 % 1 : 46 % > 2 : 28 %	medián KI 80 %
Viscerální meta.	Příce 39 %, játra 26 %	57 %	60 %
Toxicita G3/4	Neutropenie 9 %	Neutropenie 17 %	Neutropenie 1 %
	Obstipace 6 %	Obstipace 8 %	Obstipace 5 %
Celkové přežití	10,4 měsíce	8 měsíců	8 měsíců

Aplikace chemoterapie neoadjuvantně má několik výhod: intaktní vaskularizaci, která je často operací změnena, s lepším průnikem chemoterapie, je také předpoklad zmenšení primárního tumoru s možností větší radikality operačního výkonu a tím navození delší remise a/nebo prodloužení přežití takto léčených nemocných. Pacienti mají často lepší toleranci chemoterapie předoperačně než pooperačně (6). Určitou nevýhodou tohoto postupu je možnost oddálení definitivní lokální terapie a tím progresu onemocnění. Výsledky několika randomizovaných studií (7–11) a metaanalýza (12) všech klinických studií s neoadjuvantní chemoterapií u invazivního karcinomu močového měchýře favorizují kombinaci chemoterapie založené na cisplatině v kombinaci s radikální cystektomií před cystektomií samotnou (tabulka 1).

Největší studie s neoadjuvantním podáním chemoterapie (BA06 30894) zařadila celkem 976 pacientů s T2-T4 uroteliálním karcinomem stupně diferenciaci 3,4, kteří byli randomizováni v průběhu 5,5 roku do ramene s chemoterapií

režimem s cisplatinou, metotrexatem a vinblastinem (CMV) a do ramene bez chemoterapie (7). Následně podle zvyklostí centra byla provedena radikální cystektomie a/nebo radioterapie. Patologické kompletní remise bylo dosaženo u 33 % nemocných léčených chemoterapií s neoadjuvantním záměrem. Dosažení kompletní remise a zachování močového měchýře je jedna z možných výhod předoperačního podání chemoterapie. Celkové přežití po dobu 3 let bylo 55 % vs. 50 % s absolutním benefitem přežití 5 %, který favorizuje rameno s chemoterapií. Poslední aktualizace po 8 letech sledování prokázala signifikantní 16 % redukci rizika úmrtí u pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní chemoterapii CMV před radioterapií a/nebo cystektomií; to odpovídá nárůstu 3letého přežití z 50 % na 56 %, zvyšuje možnost 10letého přežití z 30 % na 36 % a zvyšuje medián přežití o 7 měsíců (z 37 měsíců na 44) u pacientů léčených kombinací CMV ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni pouze lokální terapií (13). Ve studii US Intergroup (INT 0080) 307 část zařazených pacientů s T2-T4a uroteliálním

karcinomem bylo randomizováno do ramene s 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie M-VAC (n=154) před cystektomií nebo část do ramene bez chemoterapie (n=153) pouze s cystektomií (14). Retrospektivní analýza ukázala, že delší přežití (> 80 % v 5 letech) bylo spojeno nejen s podáním chemoterapie, ale také patologickým hodnocením a technickým provedením cystektomie, zejména nepřítomností pozitivních okrajů a disekcí pelvických lymfatických uzlin, kdy bylo v resekátu minimálně 10 lymfatických uzlin. Randomizované klinické studie NORDIC (10) a GISTV (11) neprokázaly benefit v prodloužení přežití u nemocných léčených chemoterapií.

Aktualizace přehledů a metaanalýz klinických studií s neoadjuvantním podáním chemoterapie byla publikována pod názvem Advanced Bladder Cancer meta-analysis collaboration (15). U pacientů, kteří byli před cystektomií léčeni chemoterapií založené na cisplatině, byl prokázán 5% absolutní benefit prodloužení přežití (p = 0,003). Data o kvalitě života nebo toxicitě různých chemoterapeutických režimů v neoadjuvantním podání nejsou dostatečně zpracována. Pro pacienty, u kterých je kontraindikována cisplatina může být přínosem v neoadjuvantním podání léčba paclitaxelem v kombinaci s gemcitabinem a carboplatinou (16). Problémem je ale toxicita, kdy neutropenie G III-IV byla pozorována u každého takto léčeného nemocného. Studie s akcelerovaným M-VAC režimem podávaným ve 14denním intervalu za podpory růstových faktorů prokázala efekt chemoterapie a minimální oddálení definitivního řešení (17). U 43 % pacientů bylo dosaženo pCR a objektivní radiologické odpovědi bylo dosaženo u 75 % léčených. Toxicita minimálně G III byla u 11 % nemocných. Tento dobře tolerovatelný režim s dobrou odpovědí by vyžadoval další, především randomizované studie. V neoadjuvantním podání se snažily uplatnit i preparáty s cílenou léčbou, např. sunitinib, sorafenib, bevacizumab (studie fáze II NCT00847015, NCT01222676, NCT00506155).

Metaanalýza provedená z 11 randomizovaných studií na 3 005 pacientech prokázala „level 1 evidence“ pro neoadjuvantní chemoterapii založenou na cisplatině potvrdila signifikantní prodloužení přežití bez příznaků nemoci a celkové přežití (HR = 0,86, 95% CI: 0,77–0,95; p = 0,003). Statisticky signifikantně prodloužuje dobu bez progresu onemocnění, p < 0,001, dále statisticky signifikantně prodloužuje dobu bez lokální recidivy p < 0,001

a prodlužuje i přežití bez metastáz $p < 0,001$. Na základě této metaanalýzy se snižuje riziko úmrtí o 14 % a prodlužuje absolutní přežití v závislosti na onemocnění o 9 % (18). Neoadjuvantní chemoterapie je European Association of Urology (EUA) na hladině významnosti I doporučovaná pro invazivní karcinomy T2-T4a cN0 M0 (19).

Velmi důležitou po neoadjuvantní chemoterapii obecně je následná lokální léčba. Po provedení radikální cystektomie s rozšířenou lymfadenektomií po dobu 5 let celkově přežívá cca o 15 % více nemocných (20).

Podání adjuvantní chemoterapie je obecně klinickou praxí sice vnímáno lépe než neoadjuvantní léčba, přesto její indikace není úplně jasná. Je zde řada randomizovaných klinických studií, kterým jsou ale vyčítány chyby ve statistickém hodnocení, hodnocení velikosti a biologické aktivity tumoru, dále také nedostatečně zpracován design studie. Systematická metaanalýza jednotlivých pacientských dat z adjuvantních studií byla publikována v roce 2005 (21). Výsledkem je 25% redukce rizika úmrtí pro ramena s chemoterapií ve srovnání s kontrolními rameny, co nepředstavuje spolehlivý základ pro adjuvantní léčbu. Randomizovaná studie fáze III (Spanish Oncology Genitourinary Group trial 99/01), pacientů s vysoce rizikovým, svalovinu infiltrujícím karcinomem močového měchýře s pT3–4 a/nebo N+, kde v jednom rameni byli léčeni pomocí 4 cyklů kombinace paclitaxel, gemcitabin a cisplatina nebo v druhém rameni pouze sledování (22). 5 let přežívalo 60 % nemocných léčených chemoterapií a 31 % pouze sledovaných. Ve skupině s chemoterapií byla také delší doba do progresu, delší doba přežití bez příznaků onemocnění a také delší přežití v závislosti na nádorovém onemocnění.

Na základě výsledků starších studií, metaanalýz, moderních klinických studií není jasně definované doporučení pro adjuvantní chemoterapii u uroteliálního karcinomu močového měchýře. Pacienti s pT2, N0 by po radikální cystektomii měli být pouze sledováni, u pacientů s pT3–4 a/nebo N+ by po radikální cystektomii měla následovat chemoterapie 4 cykly M-VAC nebo gemcitabin/cisplatina (19).

Chemoterapie metastatického karcinomu močového měchýře

První linie léčby

Standardním postupem v léčbě inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického

karcinomu je chemoterapie. Základem jsou chemoterapeutické režimy založené na cisplatině. U uroteliálního karcinomu močového měchýře sice dosahují vysokých odpovědí, ale medián přežití se i přes agresivní terapii, pohybuje kolem 15 měsíců.

Režim M-VAC v nerandomizovaném klinické studii (23) prokázal regresi nádorového postižení. Následná randomizovaná studie (24) srovnávala M-VAC s režimem CISCA (cisplatina, cyklofosfamid 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. M-VAC byl v trialu EORTC fáze III. (protokol #30924) srovnáván ve standardním dávkovacím režimu a ve vysokodávkovaném režimu (25). 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. V následné analýze, která proběhla po 7 letech, high-dose M-VAC prokázal signifikantní redukci rizika úmrtí v 5letém sledování (21,8 % vs. 13,5 %; HR = 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 léčebný režim. Po zavedení cytostatik tzv. třetí generace byla provedena randomizovaná studie fáze III. srovnávající čtyřkombinaci M-VAC s dvojkombinací gemcitabin/cisplatina (26). Počet odpovědí (49 % vs. 46 %), doba do progresu (7,4 vs. 7,4 měsíce) i celkové přežití (13,8 vs. 14,8 měsíce) bylo v obou ramenech stejné. Bezpečnostní profil byl ale jednoznačně lepší pro rameno s gemcitabinem. Tyto výsledky posunuly kombinaci gemcitabin/cisplatina na místo standardního režimu I. linie pro pokročilý uroteliální karcinom močového měchýře (19). Studie EORTC (protokol #30986) srovnávala gemcitabin s carboplatinou s metotrexatem, carboplatinou a vinblastinem (M-CAVI) u pacientů s pokročilým karcinomem močového měchýře, kteří pro renální dysfunkci nebo komorbiditu nemohou být léčeni cisplatinou. Objektivních odpovědí v rameni s gemcitabinem a carboplatinou bylo dosaženo u 42 % léčených a u kombinace M-CAVI u 30 %. Carboplatina je variantou pro pacienty s kontraindikacemi cisplatinu, studie také ukázala, že věk není kontraindikací pro podání cisplatinu (27). S lepším a hlubším poznáním biologie tumorů a cest regulace nádorového růstu např. VEGFR, EGFR, mTOR je i u karcinomu močového měchýře

testovaná biologická léčba (28, 29). Apatorsen je inhibitor proteinů tepelného šoku (heat shock protein 27 Hsp27) a jeho přidání ke gemcitabinu a cisplatině zlepšuje výsledky první linie pokročilých karcinomů močového měchýře. Medián celkového přežití (OS) byl 15,2 měsíců. Pokud srovnáme gemcitabin/platina + placebo a gemcitabin/platina + apatorsen 600 mg byl prokázán vliv na prodloužení OS a přežití bez progresu onemocnění (PFS) (OS HR = 0,856 a PFS HR = 0,830). Výsledky z „post hoc modelu“ ukázaly, že klinický stav pacienta, jaterní metastázy, hladina alkalické fosfatázy a hemoglobinu jsou prognostickým faktorem pro odpověď na léčbu a celkové přežití (30).

Druhá linie léčby

Standardním režimem pro léčbu uroteliálního karcinomu močového měchýře, po selhání prvoliniového podání platinového derivátu, je vinflunin. Je to vinca alkaloid třetí generace, v současnosti jediný preparát s jasným doporučením do II. linie léčby metastatického karcinomu močového měchýře po selhání platinového derivátu. Byl testován v druhé linii léčby u pokročilého uroteliálního karcinomu močového měchýře po předchozí léčbě založené na cisplatině, ve studii fáze III (31). Analýza hodnotící prognostické faktory prokázala statisticky signifikantní efekt vinfluninu na celkové přežití ($p = 0,036$), redukci rizika úmrtí o 23 %. Procento objektivních odpovědí (8,6 % vs. 0 %), procento kontroly nemoci (41,4 % vs. 24,8 %) a doba do progresu onemocnění (3,0 vs. 1,5 měsíce) byly také statisticky signifikantní ve prospěch vinfluninu. Pokud vezmeme v úvahu ještě k tomu dobrý bezpečnostní profil vinfluninu, jeho doporučení do druhé linie léčby uroteliálního karcinomu po selhání nebo intoleranci cisplatinu v první linii je naprosto opodstatněné. Výsledky retrospektivních analýz (32) z běžné klinické praxe jednoznačně potvrdily efektivitu a bezpečnost podání vinfluninu (tabulka 3).

Imunoterapie v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu

Imunoterapie představuje v poslední době významný průlom v léčbě nádorových onemocnění. Po cytokinech, monoklonálních protilátkách a protinádorových vakcínách s využitím dendritických buněk je přínosem pro klinickou praxi využití blokád tzv. imunitních kontrolních bodů. Mezi

nej důležitější „immune check-point blockade“ patří inhibiční receptor PD-1 produkovaný aktivovanými T-lymfocyty. U protilátek proti brzdným strukturám, jako je inhibiční receptor PD-1, byl zaznamenán výrazný protinádorový efekt (33). Látka MPDL3280A (34) prokázala účinnost u 50 % léčených nemocných pro metastatický uroteliální karcinom močového měchýře. Pembrolizumab je anti-PD-1 protilátka, která vykazuje v klinických studiích účinnost s přijatelnou toxicitou u pacientů s recidivujícím nebo metastazujícím PD-L1 pozitivním uroteliálním karcinomem. Léčeno v rámci studie fáze IB (35) bylo 33 nemocných s recidivujícím nebo perzistujícím uroteliálním karcinomem močového měchýře, pánevní ledvinné, močovodu nebo močové trubice dávkou 10 mg/kg pembrolizumabu každých 14 dní do do-

sažení léčebné odpovědi, progresu onemocnění nebo přijatelné toxicity. Před zahájením léčby byla hodnocená exprese PD-L1 a pozitivita byla definovaná v případě, byla-li prokázána alespoň u 1 % nádorových buněk. Medián celkového přežití byl 12,7 měsíce (95 % CI, 5–NR), 52 % nemocných přežilo více jak 12 měsíců. Medián PFS byl 2 měsíce (95 % CI, 1,7–4) a 19,1 % pacientů mělo PFS 12 měsíců. PD-L1 status u tumoru byl silným prediktorem protinádorové odpovědi. Celková míra léčebné odpovědi u pacientů s PD-L1 pozitivními nádorovými buňkami byla 38 % (95 % CI, 13–59) ve srovnání s 9 % u pacientů s PD-L1 negativními nádory (95 % CI, 0–41). Nežádoucí účinky stupně 3 a výše se vyskytly u 15 % léčených. Jednalo se zejména o dehydrataci, hyperkalcemii, bolesti svalů a trombocytopenii.

Závěr

Chemoterapie se v léčbě karcinomu močového měchýře uplatňuje jak u neinvazivních tak u invazivních forem ve všech klinických stádiích. Její podání je indikováno v instalační podobě u povrchových forem, intravenózně v neoadjuvantním a adjuvantním podání u invazivních nádorů. Zásadní místo má v léčbě nemocných s metastatickým onemocněním. Pro uroteliální karcinomy močového měchýře je poznávacím znamením vysoký mutagenní potenciál a imunogenicitu. Podání imunoterapie proto může v příštích letech významně rozšířit léčebné spektrum zejména pokročilých stadií onemocnění.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F. Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 690–696.
- Bouffoux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, DePauw M. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol.* 1995; 153: 934.
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APOD. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004; 171: 2186.
- Vishnu P. Current therapeutic strategies for invasive and metastatic bladder cancer. *OncoTargets and Therapy* 2011; 4: 97–113.
- Raghavan D, Shipley WU, Garnick MMB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med.* 1990; 322(16): 1129–1138.
- Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(1): 139–143.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet.* 1999; 354(9178): 533–540.
- Vogelzang NJ. Neoadjuvant MVAC: The long and winding road is getting shorter and straighter *JCO* 2001; 19: 4003–4004.
- Malstrom PU, Rintala E, Wahlquist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year follow up of prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: nordic cystectomy trial 1. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol.* 1996; 155(6): 1903–1906.
- Sherif A, Rintala E, Mestad O. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol.* 2002; 36(6): 419–425.
- Cortes E. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting;* 1995, Philadelphia, PA.
- Vale CL. Meta-analysis Group MCTU, London, UK. 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; 48(2): 202–205; discussion 205–206.
- Griffiths G, Trialists. Obolco. 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. doi: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 859–866.
- 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): 202–205; discussion 205–6. Epub 2005 Apr 21.
- Smith DC, Grivas P, Daignault S. A phase II trial of neoadjuvant ABI-007, carboplatin and gemcitabine (ACG) in patients with locally advanced carcinoma of bladder. *American Society of Clinical Oncology Genitourinary cancer symposium;* 2011, Orlando, FL.
- Blick C, Hall P, Pwint T. Accelerated MVAC as neoadjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of bladder. *Cancer.* 2012 Aug 15; 118(16): 3920–7. doi: 10.1002/cncr.26675. Epub 2012 Jan 3.
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R. Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004 Feb; 171(2 Pt 1): 561–569.
- EUA guidelines: Babjuk M, Bohle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen, Palou J, va Rhijn BWG, Roupret M, Shariat S, Sylvester R, Zigeuner R. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS) *uroweb.org.* Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebrét T, Ribai MJ, Sherif A, van der Heijden AG. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2014 Mar; 65(3): 778–92.
- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006; 176: 486–492 discussion 491–2.
- Vale CL. On behalf of Meta-analysis Group MCTU, London, UK. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol.* 2005; 48(2): 189–199; discussion 199–201.
- Paz-Ares G, Solsona E, Esteban E. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting;* 2010. Chicago, IL.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI. 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.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol.* 1990; 8(6): 1050–1055.
- Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2638–2646.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3068–3077.
- Dreicer R, Manola J, Roth BJ. 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.
- Hahn NM, Stadler WM, Zon R. 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.
- Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR. Final results of a phase II study of sunitinib in patients (pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma (uc) [abstract 5082] *J Clin Oncol.* 2008; 26.
- Bellmunt J, Eigl BJ, Senkus-Konefka E, et al. First-line randomized phase II study of gemcitabine/cisplatin plus apatansin or placebo in patients with advanced bladder cancer: The International Borealis-1 trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33: (suppl; abstr 4503).

31. Bellmunt J, Theodore C, Demkov Z. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4454–4461.

32. Serrate C, Pouessel D, Gauthier H, le Maignan Ch, Teixeira L, Cilune S. Vinflunine for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma: recent evidence from clinical trials and observational studies. *Clin Invest*. 2014; 4(4): 305–311. doi:10.4155/CLI.14.15

33. Tumei PC, et al. PD 1 blockade induced responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568–571.

34. Powels T, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (Suppl: abstr 5011)

35. O'Donnell PH, Plimack ER, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer. Results of phase IB study. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl7; abstr 296).

» KOMENTÁŘ KE ČLÁNKU

KATOLICKÁ J. / SOUČASNÉ POSTAVENÍ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE / UROL. PRAXI 2016; 17(2): 64–68

Komentář ke článku: Současné postavení chemoterapie v léčbě karcinomu močového měchýře

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA

Urologie, Chirurgické oddělení, Nemocnice na Homolce

Podobně jako u uroteliálních nádorů jiných lokalizací, jsou základem léčby karcinomu močového měchýře operační postupy. Vzhledem k biologickému chování nádoru však velmi často chirurgický výkon nedokáže zajistit kompletní vyléčení a musí se doplnit jinou onkologickou modalitou. Jelikož má radioterapie jen velmi omezenou účinnost v této indikaci, je často jedinou možností chemoterapie. Ta se na rozdíl od jiných urologických nádorů používá již u lokalizovaného onemocnění, a i když se používá jen lokálně, znamená významnou

součást péče o tyto nemocné. Díky vysoké recidivitě uroteliálních karcinomů dokáže snížit počet výkonů potřebných k dlouhodobému zvládnutí stavu. Navíc se spolu s lokální imunoterapií podílí i na prevenci progresu do vyšších stadií a tím i zlepšení přežívání nemocných. Podobný princip (nedostatečné vyléčení operací) platí i pro karcinom infiltrující svalovinu močového měchýře. Navzdory mnoha nejistotám je kombinace neoadjuvantní i adjuvantní chemoterapie a radikálního chirurgického výkonu nejučinnějším řešením a jako jediná

přináší možnost trvalého vyléčení nebo stabilizace onemocnění. Jak je uvedeno v článku, je momentálně k dispozici několik preparátů používaných v různých kombinacích, ale zatím není vybrána standardní léčba. Velmi zajímavou oblastí je celková imunoterapie, kde studie prokázali určité výsledky, nicméně je potřeba vyčkat jejich definitivních závěrů. Z praktického hlediska je pro urology důležité sledovat další vývoj v této oblasti a zajistit velmi úzkou spolupráci s onkologem při rozhodování o léčbě nemocných s karcinomy močového měchýře.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, kamil.belej@homolka.cz

Urologie, Chirurgické oddělení, Nemocnice na Homolce, Roentgenova 2/37, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(2): 68