

Potvrzuje běžná praxe účinnost vinfluninu v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu?

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u svaté Anny, Brno

Vinflunin byl schválen v Evropě pro léčbu druhé linie metastatického a pokročilého uroteliálního karcinomu po selhání léčby obsahující platinu. Informace z denní klinické praxe s více heterogenními populacemi pacientů představují cenné zdroje informací o léčebných modalitách, stratifikaci rizik a vedení vedlejších účinků v této úzké indikaci. Potvrzují výsledky z pilotních studií s ohledem na bezpečnost a účinnost.

Klíčová slova: metastatický a pokročilý uroteliální karcinom po selhání léčby zahrnující platinu, vinflunin, druhá linie léčby.

Does the standard practice confirm the efficacy of vinflunine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma?

Vinflunine has been approved in Europe for second-line treatment of metastatic and advanced urothelial cancer after failure of platin-containing therapy. The reports from daily clinical practice with more heterogeneous patient populations present valuable sources of information on treatment modalities, risk stratification and side-effect management in this narrow indication. They confirm the results from pivotal trials with regard to safety and efficacy.

Key words: metastatic and advanced urothelial cancer after failure of platin-containing therapy, vinflunine, second line treatment.

Úvod

Většina nově diagnostikovaných nádorů močového měchýře je ve fázi choroby, kdy nádorovým postižením není infiltrována svalovina. Prognóza svalovinu infiltrujících nádorů je o to horší, že u poloviny z nich bude výhledově prokázáno metastatické onemocnění (1). Konvenční chemoterapie a konkrétně léčebné postupy založené na platině prokázaly slibné výsledky, a to jak v neadjuvantním podání při léčbě lokálně pokročilých, svalovinu infiltrujících nádorů, tak v paliativní léčbě I. linie metastatického stadia. U pacientů, u kterých po první linii chemoterapie dochází k relapsu nebo zhoršení choroby, je prognóza obecně poměrně špatná (2).

Vinflunin v datech registrační studie fáze III

Vinflunin byl hodnocen ve studii fáze III u 360 pacientů v letech 2003–2006 (3). U ne-

mocných s ECOG PS (Performans status) 0, bez předchozí radioterapie na oblast pánve byla léčebná dávka 320 mg/m² i.v. každé 3 týdny. Vstupní dávka byla redukována u pacientů s PS 1 nebo po předchozí radioterapii na 280 mg/m² a následně 1/3 z této skupiny přešla na plnou dávku. Sledování léčených probíhalo 21 měsíců, byla zaznamenána 2měsíční výhoda přežití pro vinflunin, což nebylo statisticky signifikantní. Z hodnocení bylo následně vyloučeno 13 pacientů, kteří se odchylovali od protokolu, 12 z těchto nemocných nemělo prokázanou progresi po první linii léčby režimem obsahujícím platinu. Z těchto 13 vyloučených nemocných 9 žilo déle než 1 rok a 4 žili déle než 2 roky, což je konzistentní s tím, že se nejednalo o lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění, ale časnější fázi choroby. Po této revizi dat (4) byl medián celkového přežití (OS) signifikantně delší pro kombinovanou léčbu vinflunin a nejlepši

podpůrná léčba (BSC) ve srovnání pouze s podpůrnou léčbou. Post-hoc analýza observační studie fáze III byla provedena za cílem určit pacienta k druhé linii léčby po selhání chemoterapie založené na platinovém derivátu (4). Byly definovány tři prognostické faktory: ECOG PS (0 vs. 1), metastatická infiltrace jater a hladina hemoglobinu (< 10 vs. ≥ 10 g/dl). Podle počtu přítomných faktorů bylo také dosaženo různé dlouhé doby přežití, čím větší počet, tím kratší přežití. Při stanovování těchto prognostických parametrů nebyl brán ohled na předchozí jak neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbu u lokalizované choroby, tak nebyla brána v úvahu účinnost nebo toxicita předchozí léčby první linie pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění. To poukazuje na skutečnost, že pokud chceme kvalitně léčit pacienty v druhé linii metastatické choroby, je potřeba zhodnotit především jejich stávající klinický stav, případně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

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

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(5): 202–204

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2017

Tab. 1. Shrnutí dat o zkušenostech z běžné praxe

Neselektovaných 418 nemocných, 87 center, retro/prospektivní	Německo (5)	Francie (6)	UK (17)	Španělsko (7)	Řecko (8)
Počet pacientů	77	134	38	102	67
1. linie léčby	chemoterapie založená na platinových derivátech				
ECOG PS*	Medián Kl 80 %	PS 0: 25 % PS 1: 46 % PS ≥ 2: 23 %	PS 0–1: 92 % PS 2: 8 %	PS 0: 31 % PS 1: 61 % PS 2: 8 %	PS 0: 24 % PS 1: 53 %
Metastázy viscerální	60 %	57 % (játra + plíce)	39 % plíce 29 % játra	29 % plíce 17 % játra	30 % játra
Počet cyklů	Průměr: 5	Medián: 5 (1–23)	Medián: 3 (1–6)	Medián: 4 (1–18)	Medián: 4 (1–16)
DC (%) (kontrola onemocnění)	53	51	53	66	57
Medián OS (měsíce) (celkové přežití)	7,7	8,2	9,5	10	11,9

komorbidit, rozsah metastatického postižení a schopnost danou léčbu absolvovat s ohledem na případnou toxicitu.

Vinflunin v datech běžné klinické praxe

Účinnost a bezpečnost vinfluninu s ohledem na stanovené prognostické faktory potvrzují také data z běžné klinické praxe, z léčby pacientů, kteří nejsou svázáni pravidly klinické studie, ale představují reálnou populaci, která přichází k onkologické léčbě.

Na základě dat z retrospektivního hodnocení 21 pacientů léčených vinfluninem v letech 2010–2012 na 8 onkologických nebo urologických pracovištích v Německu bylo dosaženo objektivních odpovědí u 19,1 % z nich, kontroly onemocnění u 47,7 %, mediánu přežití bez progresu choroby (PFS) 4,4 měsíce a mediánu celkového přežití 6,2 měsíce. V hodnocení bylo zařazeno 23,8 % nemocných s předchozí adjuvantní léčbou (5).

Výsledky retrospektivního hodnocení z běžné klinické praxe publikovali také pracoviště ve Francii. Zařazeno bylo 134 léčených pacientů z 20 center. V rámci hodnocení byly sledovány jako možné prognostické faktory pro přežití PS (0 nebo ≥ 1), předchozí radioterapie malé pánve, hladina hemoglobinu (≤ 10 vs. > 10 g/dl), clearance kreatininu (≤ 60 vs. > 60 ml/min), jaterní funkce (abnormální nebo normální), předchozí linie chemoterapie pro pokročilý nebo metastatický onemocnění (≤ 1 vs. > 1), metastázy v době diagnózy – viscerální, jaterní, plicní, předchozí léčba cisplatinou, předchozí léčba cisplatinou vs. carboplatinou, doba do progresu před podáním vinfluninu (< 6 vs. ≥ 6 měsíců), chirurgie (močový měchýř nebo ledvina/ureter). Pacienti s předchozím podáním adjuvantní nebo neoadjuvantní léčby vyřazení nebyli. Bylo dosaženo kontroly choroby, kam řadíme kompletní remisi, parciální remisi, stabilizaci choroby u 50,7 %

Tab. 2. Zkušenost z běžné praxe z našeho pracoviště

Naše klinická zkušenost	
Počet pacientů	14 pacientů
Věkové rozmezí	40–79 let
ECOG PS	0: 55 % 1: 45 %
Metastázy viscerální	Plíce: 19 % Játra: 7 %
Počet cyklů	Medián: 5 (1–14)
Toxicita 3/4	Neutropenie: 3 %, zácpa: 1,5 %
Odpověď (CR, PR, SD)	OR (odpověď): 24 % DC (kontrola choroby): 42 %

sledovaných pacientů, medián trvání odpovědi byl 4,9 měsíce, medián stabilizace choroby 7,8 měsíce. Jako prognostické faktory s vlivem na celkové přežití byly v souladu se závěry post-hoc analýzy registrační studie hodnoceny celkový stav pacienta, hladina hemoglobinu a přítomnost jaterních metastáz (6).

V 15 různých institucích ve Španělsku bylo vinfluninem v druhé linii léčeno 102 pacientů (7). V tomto prospektivním hodnocení byly aplikovány v mediánu 4 cykly vinfluninu a nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů byla obstrukce (70,6 %), zvracení (49,1 %), neutropenie (48,1 %) a bolesti břicha (34,3 %). Klinického benefitu bylo dosaženo u 65,7 % léčených, medián PFS byl 3,9 měsíců a medián celkového přežití 10 měsíců.

Pacienti léčení vinfluninem v běžné praxi byli zhodnoceni stran účinnosti v rámci retrospektivního sledování v Řecku (8). Z podání vinfluninu nebyli vyloučeni nemocní léčení adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapií (27 %). Medián doby do progresu choroby byl 6,2 měsíce (95 % CI: 4,4–8,8) a celkového přežití 11,9 měsíce (95 % CI: 7,4–21). V konečném hodnocení účinnosti a doby přežití se autoři opírají o přítomnost počtu jednotlivých prognostických faktorů (ECOG PS, hladina hemoglobinu, přítomnost jaterních metastáz).

Obdobná data o výsledcích léčby v reálné praxi byla publikována autory z Itálie (9). Nemocní zde byli léčení jak ve druhé, tak v následných

liniích metastatického uroteliálního karcinomu. Doba PFS u nemocných, kteří po léčbě vinfluninem dosáhli parciální remise nebo stabilizace choroby, byla 7,2 měsíců. Malou zkušenost s prospektivně léčenými 16 pacienty v letech 2011 až 2014 z jednoho pracoviště publikovali také slovenští onkologové (10). Medián Karnofského indexu byl 90 %, vinflunin byl aplikován jako druhá linie pokročilého uroteliálního karcinomu, medián OS byl 5,2 měsíce a medián PFS 2,3 měsíce.

Informace o podání vinfluninu u nemocných, kteří byli léčení na klinických pracovištích v rámci Evropy ukazuje přehledně tabulka 1.

Na našem onkologickém pracovišti bylo prozatím vinfluninem za podmínek určených úhradovou vyhláškou, která byla stanovená v roce 2009, léčeno 16 pacientů, z toho hodnoceno bylo 14 nemocných. Všichni byli ve výborném klinickém stavu, nejvíce jsme podali 14 cyklů chemoterapie, s prověřeným bezpečnostním profilem. Celkový přehled uvádí tabulka 2.

Toxicita vinfluninu v datech běžné klinické praxe

Toxicita léčby metastatické choroby sehrává v rozhodovacím procesu o výběru preparátu zejména ve vyšších liniích léčby velmi zásadní roli. Žádné z těchto zmiňovaných hodnocení z běžné klinické praxe nezaznamenalo nová data o toxicitě vinfluninu. Naopak, bylo zaznamenáno menší procento nemocných, jak s hematologickou tak nehematologickou toxicitou,

Tab. 3. Hematologická toxicita vinfluninu registrační studie vs. běžná praxe

Toxicita stupeň (G) 3/4	Data z běžné praxe (registrační studie)
Anémie G 3/4	7–8 % (17,3 %)
Trombocytopenie G 3/4	1 % (4,9 %)
Neutropenie G 3/4	3–17 % (54,6 %)

Tab. 4. Nehematologická toxicita vinfluninu registrační studie vs. běžná praxe

Toxicita stupeň (G) 3/4	Data z běžné praxe (registrační studie)
Zácpa G 3/4	5–8 % (15,3 %)
Zvracení/nevolnost G 3/4	3–6 % (2,9 %)
Únava/astenie G 3/4	1–7 % (15,8 %)

lčených mimo klinickou studii. To jen potvrzuje bezpečnost vinfluninu v podání II. linie metastatického onemocnění. Tabulka 3, 4 uvádí vybrané nežádoucí účinky a porovnání jejich výskytu v klinické studii a po podání v běžné praxi.

Vinflunin vs. neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

Evropská guidelines jak onkologická (ESMO), tak urologická (EAU) doporučují vinflunin do II. linie léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře na stupni doporučení A (11, 12). V České republice je podání vinfluninu hrazeno ze zdravotního pojištění pouze nemocným, u kterých nebyla v předchorobí podaná neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie (13). V evropských

odborných doporučeních není žádná zmínka o tom, že z podání vinfluninu mají být vyřazeni pacienti, kteří byli léčeni předchozí neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií pro svalovinu infiltrující karcinom močového měchýře. Registrační studie s vinfluninem byla prováděna před více než 10 lety (2003–2006), za tu dobu se významně změnil pohled na podání zejména neoadjuvantní chemoterapie, a také celkový přístup k léčbě pacientů s malignitami v urotaktu. V té době byla neoadjuvantní chemoterapie celosvětově podávána cca 1,7 % nemocným s invazivním karcinomem močového měchýře. V posledních letech se ale procenta nemocných léčených neoadjuvantní léčbou významně zvyšují. Podle databáze US National Cancer Database k aplikaci došlo u 10–20 % pacientů se svalovinu infiltrujícím karcinomem močového měchýře. Holandský registr uvádí z roku 2013 dokonce 23 % (14). V současnosti na všech pracovištích Komplexních onkologických center v České republice probíhají multidisciplinární indikační semináře, kde je stanoven multimodální přístup k léčbě invazivních uroteliálních karcinomů močového měchýře podle pravidelně aktualizovaných doporučených léčebných postupů. Zvyšují se proto také počty nemocných, u kterých je zejména neoadjuvantní chemoterapie indikovaná

(15). V této indikaci jsou podané pouze 2–3 série chemoterapie s platinovým derivátem, u adjuvantní léčby se jedná o 4 cykly, a u 32,5 % léčených neoadjuvantů je možné dosažení pCR – patologická kompletní remise. Tímto se šance na delší přežití ještě navyšují. U 30 % recidiv po neoadjuvantní chemoterapii se jedná o vzdálené metastázy, následně jsou nemocní léčeni I. linií paliativní chemoterapie často opět založené na platině (16). Na základě publikovaných dat je vyřazení pacientů léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií z indikace pro vinflunin u metastatické choroby po selhání platinového derivátu nevhodné.

Závěr

Cytostatikum vinflunin představuje významný léčebný přínos u pacientů s pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem s kladným vlivem na prodloužení přežití, akceptovatelnou toxicitou, se zachováním dobré kvality života zejména pro nemocné, u kterých je management onkologické léčby po selhání platiny velmi složitý. Tyto informace jsou prověřeny nejen klinickou studií fáze III, ale také běžnou praxí podáním u heterogenních skupin nemocných léčených na řadě evropských pracovišt.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol*. 1997; 158: 62–67.
2. Yafi FA, North S, Kassouf W. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol*. 2011; 18(1): e25–e34.
3. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, et al. 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. *Clin Oncol*. 2009; 27(27): 4454–4461.
4. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg J, von der Maase H, Schutz F, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 1466–1472.
5. Hegele A, Goebell P, Matz U, Neuhaus T. Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum-containing regimen: a retrospective analysis of German routine data. *Urol Int* 2014; 92: 174–179.

6. Médioni J, Di Palma M, Guillot A, Spaeth D, Théodore Ch. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer* 2016; 16: 217.
7. Castellano D, Puente J, de Velasco G, Chirivella I, Lopez-Criado P, Mohedano N, et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer* 2014; 14: 779.
8. Pistamaltzian N, Tzannis K, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anti-Cancer Drugs* 2016; 27: 48–53.
9. Facchini G, Pepa CHD, Cavalliere C, et al. From Clinical trial to the Front line: Vinflunin for Treatment of Urothelial Cell Carcinoma at the National Cancer Institute of Naples. *Frontiers in Pharmacology*. 2016; 7: 110.
10. Palacka P, Mego M, Obertova J, Chovanec M, Sycova-Mila Z, Madiak J. The first Slovak experience with second-line vinflunine in advanced urothelial carcinomas. *Klin Onkol* 2014; 27: 429–433.

11. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii40–iii48.
12. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC. Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Dostupné na: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
13. O léčích, www.olecich.cz
14. David K, Milowsky M, Ritchey J, Carroll P, Nanus D. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007; 178: 451–454.
15. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Actas Urol Esp* 2012; 36(8): 449–460.
16. 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.
17. Serrate C, Pouessel HG, Maignan Ch, Teixeira L, Culine S. Vinflunine for the treatment of metastatic transitional cell carcinoma: recent evidence from clinical trials an observational studies. *Clin Invest* 2014 doi10.4155/CLI.14.15.