

Chemoterapie a cílená léčba karcinomu močového měchýře

Tomáš Büchler, Aneta Rozsypalová

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Chemoterapie je dosud dominantní modalitou systémové léčby uroteliálních karcinomů (UC) močového měchýře. Základním cytostatikem v léčbě UC je cisplatina, obvykle indikovaná v kombinovaných režimech. Aplikace kombinací s cisplatinou je však limitovaná její výraznou nefrotoxicitou. S příchodem nových léků z kategorie imunoterapie se otevřely nové možnosti léčby, ale pro pacienty, jejichž onemocnění progreduje po chemoterapii i imunoterapii, uspokojivé léčebné možnosti dosud neexistují. Nové cílené léky jako enfortumab vedotin nebo erdafitinib se mohou uplatnit právě v této podskupině nemocných.

Klíčová slova: urotelový karcinom, karcinom močového měchýře, chemoterapie, cílená léčba.

Chemotherapy and targeted therapy for bladder cancer

Chemotherapy is still the dominant modality of systemic treatment for urothelial carcinoma (UC) of the bladder. The single most important drug in the treatment of UC is cisplatin, usually administered in combination regimens. However, the use of cisplatin combinations is limited by its marked nephrotoxicity. Although new treatment options have become available with the progress of immuno-oncology, satisfactory treatment options do not yet exist for patients progressing after chemotherapy and immunotherapy. New targeted drugs such as enfortumab vedotin or erdafitinib have shown promising results in this setting.

Key words: urothelial carcinoma, bladder cancer, chemotherapy, targeted therapy.

Úvod

Systémová léčba se v léčbě karcinomu močového měchýře (CaMM) uplatňuje ve čtyřech základních klinických situacích:

- 1) v neoadjuvanci před radikální operací lokalizovaného CaMM s invazí do svaloviny,
- 2) v adjuvanci po radikální operaci lokalizovaného CaMM s invazí do svaloviny,
- 3) jako součást zachovných protokolů v kombinaci s radioterapií,
- 4) v paliativní léčbě pokročilého nebo metastatického onemocnění.

Základním cytostatikem v léčbě CaMM a jiných uroteliálních karcinomů je cisplatina, obvykle indikovaná v kombinovaných režimech. S příchodem nových léků z kategorie imunoterapie se otevřely nové možnosti léčby. Otázkou zůstává, jak dále léčit pacienty, jejichž onemoc-

nění progredovalo po absolvované chemoterapii i imunoterapii. Nadějí mohou být nové cílené léky jako enfortumab vedotin nebo erdafitinib.

Neoadjuvantní chemoterapie

Cílem podání neoadjuvantní systémové chemoterapie před radikální cystektomií je eradikace potenciálních mikrometastáz (tedy snížení procenta recidiv) a zlepšení resekability primárního tumoru. Neoadjuvantní chemoterapie u CaMM prodlužuje celkové přežití a snižuje procento pacientů s reziduální nemocí v době cystektomie.

Základem neoadjuvantní systémové léčby jsou kombinované režimy na bázi cisplatiny. Kombinace s jiným, méně nefrotoickým, platinovým derivátem (karboplatina, oxaliplatin) neprokázaly prodloužení přežití (1–3).

Neoadjuvantní terapie je preferována před adjuvantní. Neoadjuvantní podání má vyšší úroveň důkazů o účinnosti a samotná radikální cystektomie představuje pro pacienta značnou zátěž, proto velké procento pacientů není následně schopno podstoupit adjuvantní léčbu v adekvátním časovém intervalu, tedy do 3 měsíců od operace (1–3). Neoadjuvantní chemoterapie je v současnosti standardním léčebným postupem pro nemocné v dobrém výkonostním stavu u klinických stadií II–IIIa.

Vzhledem k heterogenitě publikovaných klinických studií jsme při hodnocení efektu neoadjuvance odkázali na metaanalýzu publikovanou v roce 2005, do níž bylo zařazeno 3 005 pacientů z celkem 11 studií. V této metaanalýze se pro režimy s cisplatinou prokázalo 5% prodloužení celkového přežití (OS) (poměr rizik 0,86, 95% CI

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@ftn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(5): 201–204

Článek přijat redakcí: 27. 6. 2019

Článek přijat k publikaci: 17. 8. 2019

Tab. 1. Doporučené režimy chemoterapie u karcinomu močového měchýře (1); preferovanými léčebnými režimy v neoadjuvanci, adjuvanci a v první linii léčby metastatického onemocnění jsou ddMVAC a gemcitabin/cisplatina; standardní chemoterapii druhé linie u metastatického onemocnění je vinflunin

	Dávka (mg/m ²)	Den aplikace	Indikace
Intenzifikovaný (dose-dense) MVAC (ddMVAC) à 2 týdny			
Methotrexát	30	1.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, léčba metastatického onemocnění
Vinblastin	3	2.	
Doxorubicin	30	2.	
Cisplatina	70	2.	
Nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu CHT (např. filgrastim 48 MIU s.c. den 4–10)			
Gemcitabin/cisplatina à 4 týdny			
Gemcitabin	1 000	1., 8., 15.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, léčba metastatického onemocnění
Cisplatina	70	2.	
Gemcitabin/cisplatina à 3 týdny			
Gemcitabin	1 000	1., 8.	režim první volby neoadjuvance, adjuvance, léčba metastatického onemocnění
Cisplatina	70	2.	
MVAC à 4 týdny			
Methotrexát	30	1., 15., 22.	alternativní režim neoadjuvance, adjuvance, léčba metastatického onemocnění
Vinblastin	3	1., 15., 22.	
Doxorubicin	30	2.	
Cisplatina	70	2.	
Gemcitabin/karboplatina à 3 týdny			
Gemcitabin	1 000	1., 8.	léčba metastatického onemocnění, jen při kontraindikaci cisplatinu
Karboplatina	AUC 5–6	1.	
Gemcitabin à 4 týdny			
Gemcitabin	1 000–1 200	1., 8., 15.	léčba metastatického onemocnění, jen při kontraindikaci cisplatinu
Vinflunin à 3 týdny			
Vinflunin	280–320	1.	standardní režim 2. linie léčby metastatického onemocnění

Tab. 2. Kontraindikace léčby cisplatinou; kromě uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie: závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, aktivní závažná infekce, nesouhlas nebo nespolupráce pacienta

■ Performance status ≥ 2
■ Clearance kreatininu < 60 ml/min
■ Neuropatie stupně ≥ 2
■ Významná ztráta sluchu
■ Srdeční selhání stupně III nebo IV

0,77–0,95, $p=0,003$) a 9% zlepšení 5letého přežití bez známek onemocnění (HR = 0,78, 95% CI 0,71 až 0,86, $p < 0,0001$) (4).

Doporučenými režimy neoadjuvantní chemoterapie jsou v současnosti intenzifikovaný (dose-dense) režim MVAC (ddMVAC) s podporou růstovými faktory (podávají se 3–4 cykly) a gemcitabin/cisplatina v 21denní nebo 28denní verzi (podávají se 4 cykly) (tabulka 1) (1, 5). Kontraindikace léčby cisplatinou jsou uvedeny v tabulce 2. V neoadjuvantní indikaci však není možné cisplatinu nahradit karboplatinou a indikována je tedy radikální cystektomie bez neoadjuvantní chemoterapie. V případě mírné renální insuficience je možné rozdělení dávky cisplatinu do dvou dnů (35 mg/m²/den 1 a 2, či

den 1 a 8). Nedílnou součástí léčby je dostatečná hydratace (1, 3).

Adjuvantní chemoterapie

Cílem adjuvantní chemoterapie je snížit riziko recidivy CaMM po radikální cystektomii. Adjuvantní chemoterapie se používá u pacientů, kteří nedostali neoadjuvanci a jsou po radikální operaci schopni systémové léčby. Indikací jsou zejména pokročilejší lokoregionální stádia (pT3, pT4 a/nebo N1–3). Klinické studie přinesly opět heterogenní a nekonzistentní výsledky, metaanalýza však prokázala zlepšení celkového přežití o 9% (6). Naopak z výsledků studie fáze III EORTC 30994, která randomizovala pacienty ve stadiu pT3–pT4 nebo pN1–3 po radikální cystektomii k okamžité chemoterapii nebo k chemoterapii odložené, vyplynulo, že adjuvantní chemoterapie vede pouze k oddálení progresu, ale nedokáže jí zabránit. Po střední době sledování 7 let nedošlo k významnému zlepšení v OS při adjuvantní léčbě (7). V adjuvanci doporučují režimy ddMVAC nebo GC, a to u pacientů s vysokým rizikem recidivy podle výše uvedené definice (1, 5). Podmínkou je dobrý stav

pacienta po radikální cystektomii a vyhovující renální funkce, protože všechny uvedené režimy obsahují cisplatinu. V adjuvanci bývá u nemocných s kontraindikací cisplatinu často volen režim s karboplatinou, obvykle karboplatina/gemcitabin. Důkazy o účinnosti tohoto postupu chybí a praxe se opírá o výsledky studie s touto kombinací u metastatického onemocnění (8).

Chemoterapie jakou součást záchovných protokolů

Záchovné protokoly pro léčbu CaMM byly vyvinuty pro pacienty odmítající radikální cystektomii nebo nemocné inoperabilní z důvodu komorbidit. Podmínkou je provedení maximální transuretrální resekce (TUR). I když procentuální úspěšnost záchovné léčby zahrnující trimodální léčbu (TUR, chemoterapii a radioterapii) se podle zveřejněných studií příliš neliší od výsledků radikální cystektomie, je potřeba mít na paměti, že se jedná o vysoce selektovanou a tudíž nereprezentativní skupinu nemocných. Za optimální indikaci se považuje CaMM ve stadiu T2 bez hydronefrózy nebo rozsáhlý karcinom in situ. Přímé srovnání oproti cystektomii však nebylo provedeno a záchovné protokoly nelze v současnosti považovat za rovnocennou alternativu radikální cystektomie.

V rámci protokolů zachovávajících močový měchýř se obvykle provádí maximální TUR, a poté zevní radioterapie na oblast močového měchýře a pánevních lymfatických uzlin do dávky 40–45 Gy v konkomitanci s chemoterapií. V klinických studiích byly jako konkomitantní chemoterapie zkoušeny režimy cisplatinu, cisplatinu/5-fluorouracil nebo cisplatinu/paclitaxel, u pacientů s kontraindikací cisplatinu lze s nižší úrovní důkazu o účinnosti použít 5-fluorouracil/mitomycin-C. Následuje cystoskopická kontrola. U pacientů s minimálním nebo žádným reziduálním nádorem pokračuje konsolidační fáze radioterapie do celkové dávky 60–65 Gy opět konkomitantně s chemoterapií. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na první fázi chemoradioterapie se zvažuje radikální cystektomie (3, 5, 9). Pozdní komplikací záchovných protokolů může být nízká kapacita močového měchýře v důsledku fibrózy, případně hemoragická cystitida. Asi u 25–30% pacientů je nutná záchranná cystektomie.

Chemoterapie metastatického onemocnění

CaMM a další uroteliální nádory (renální pánevky, ureteru či uretry) se vzdálenými me-

tastázami jsou nevléčitelné, ale část pacientů bude mít prospěch z paliativní systémové léčby, která prodlužuje přežití a zlepšuje symptomů onemocnění, případně oddaluje jejich vznik.

Za optimální režimy v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu (UC) se pokládají v současnosti ddMVAC a GC (tabulka 1). V případě nemožnosti podání těchto režimů, obvykle kvůli horšímu stavu pacienta či poruše renálních funkcí, lze zvážit léčbu kombinovanou chemoterapií karboplatina/gemcitabin, případně monoterapií karboplatinou, taxánem či gemcitabinem (8, 10). Pacienti s výkonnostním stavem ≥ 2 a současně přítomnými viscerálními metastázami však mají malou naději na prospěch z chemoterapie.

Nejčastěji používaným režimem je kombinace GC, u níž se v randomizované studii prokázala stejná účinnost a nižší toxicita ve srovnání s MVAC. U režimu GC dosáhl v klinické studii medián OS 14 měsíců a 5 let přežívalo 13 % nemocných (11).

Randomizovaná studie fáze III prokázala lepší přežití pacientů léčených intenzifikovaným chemoterapeutickým režimem ddMVAC s hematologickou podporou ve srovnání s konvenční chemoterapií MVAC. 7letého přežití dosáhlo 25 % u nemocných léčených ddMVAC oproti 13 % léčených režimem MVAC. Toxicita léčby nebyla navzdory intenzifikaci chemoterapie signifikantně zhoršena (12). Aplikaci ddMVAC však nelze doporučit u nemocných v horším celkovém stavu, s významnými komorbiditami nebo vyššího biologického věku.

U pacientů s kontraindikací cisplatin jsou možnosti chemoterapie omezené a v současnosti je preferována imuno-onkologická léčba. U kombinace karboplatina/gemcitabin dosahuje přežití nemocných kolem 12 měsíců.

U pacientů s UC v progresi po první linii léčby je standardem chemoterapie v součas-

nosti v Evropě vinflunin. Randomizovaná studie s vinfluninem v monoterapii proti podpůrné léčbě prokázala mírné prodloužení PFS oproti podpůrné léčbě, ale celkové přežití bylo v populaci všech léčených pacientů prodlouženo jen statisticky nesignifikantně (6,9 versus 4,6 měsíce, $p = 0,3$). Pacienti léčení vinfluninem ovšem vykazovali signifikantně lepší výsledky v parametrech jako procento nádorových regresí a přežití bez progresu (13). Další léčebnou možností je monoterapie paclitaxelem nebo docetaxelem.

Cílená léčba metastatického uroteliálního karcinomu

Cílené léky enfortumab vedotin nebo erdafitinib jsou vedle imunoterapie dalšími nadějnými léčebnými možnostmi u pacientů s UC a progresí na nebo po chemoterapii.

Enfortumab vedotin (EV) patří mezi konjugáty monoklonální protilátky a cytostatika (antibody-drug conjugate, ADC). Enfortumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka proti nectinu-4, což je vazebná struktura overexpresovaná u značné části uroteliálních karcinomů. Vedotin je cytostatikum, derivát auristatinu E, které brání polymerizaci tubulinu, a tím inhibuje buněčné dělení. Účinnost vedotinu je až 200x vyšší ve srovnání s vinblastinem, který má podobný mechanismus účinku. S ohledem na jeho vysokou toxicitu není možné použití vedotinu samostatně, nýbrž jen ve vazbě na příslušnou protilátku. Aby se mohl antimitotický efekt projevit, musí dojít k rozštěpení vazby s protilátkou. Ta je stabilní v extracelulární tekutině, ale po vstupu do buňky dochází k jejímu rozštěpení katepsinem (14, 15).

Lék byl testován ve studii nazvané EV-101. Jednalo se o jednoramennou studii fáze I paci-

entů s metastatickým UC, předléčených ≥ 1 linií chemoterapie, nebo neschopných podstoupit terapii cisplatinou. Celkem bylo zařazeno 112 pacientů. Většina z nich byla předléčena platinovým režimem a až 89 také anti-PD-1/PD-L1 léčbou. Pacientům byl podáván EV v dávce 1,25 mg/kg D1, D8, D15 a 28 dní. Terapie byla velice dobře snášena. Nejčastějšími typy toxicity byla slabost, alopecie, nechutenství. Procento nádorových regresí (ORR) dosáhlo až 43 % u pacientů předléčených chemoterapií i imunoterapií (16). Obdobných výsledků bylo dosaženo i v následující studii fáze II EV-201, kde ORR dosáhlo 44 % (17). V současné době běží studie fáze II a III hodnotící léčbu jak v monoterapii, tak v kombinacích s chemoterapií i imunoterapií.

Erdafitinib je perorální tyrozinkinázový inhibitor, který se váže na receptor růstového faktoru (FGFR), což vede k blokádě proliferace a diferenciaci nádorových buněk s aktivací dráhy FGFR a následně k jejich zániku (18). Na základě výsledků studie BLC 2001 byl erdafitinib schválen v USA k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického UC s prokázanou genetickou alterací FGFR3 nebo FGFR2, kteří progredovali v průběhu nebo po absolvování chemoterapie na bázi platiny. ORR dosáhlo 32,2 %, z kompletní remise tvořily 2,3 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hyperfosfatemie (40 % pacientů). Z dalších nežádoucích účinků lze zmínit stomatitidu, onychomykózu, průjem, slabost, suchost v ústech, vzestup sérového kreatininu, alaninaminotransferázy a hyponatremii. Důležitým nežádoucím účinkem inhibitorů dráhy FGFR jsou zrakové obtíže – centrální serózní retinopatie nebo odchlípení pigmentového epitelu vedoucí k defektu zorného pole (až u 25 % pacientů) (19).

Podpořeno MZ ČR – RVO

Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

LITERATURA

1. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [www: https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/](https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/) (Přístup 23. 6. 2019).
2. Teply BA, Kim JJ. Systemic therapy for bladder cancer – a medical oncologist's perspective. *J Solid Tumors*. 2014; 4(2): 25–35.
3. Büchler T. Systémová léčba karcinomu močového měchýře, 2016, *Urol. praxi* 2016; 17(3): 102–105.
4. Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis. 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: 202–205.
5. Bladder Cancer. NCCN Guidelines Version 3. 2019. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (Přístup 23. 6. 2019).

6. 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: 189–199.
7. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, 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; 16: 76–86.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-

- based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191–199.
9. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 66: 120–137.
10. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 3394–3398.
11. 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: 4602–4608.

12. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 50–54.
13. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, 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. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454–4461.
14. Grivas P, Drakaki A, Friedlander TW, Sonpavde G. Conceptual Framework for Therapeutic Development Beyond Anti-PD-1/PD-L1 in Urothelial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 284–300.
15. Vlachostergios PJ, Jakubowski CD, Niaz MJ, Lee A, Thomas C, Hackett AL, Patel P, Rashid N, Tagawa ST. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2018; 4(3): 247–259.
16. Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, et al. Mature results from EV-101: A phase I study of enfortumab vedotin in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2019; 37: (Suppl. 7): 377–377.
17. Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: Results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2019; 37: (Suppl. 18): 4505–4505.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Erdafitinib, CID=67462786, [online] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erdafitinib> (přístup 4. 6. 2019).
19. FDA Grants Accelerated Approval to Erdafitinib for Metastatic Urothelial Carcinoma, ASCO post, [online], <https://www.ascopost.com/News/59934> (přístup 4. 6. 2019).