

Piotr Wysocki

Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

Paliatywne leczenie systemowe raka pęcherza moczowego

Palliative systemic treatment of bladder cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Wysocki P. Palliative systemic treatment of bladder cancer. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 263–266.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
 Zachodniopomorskie Centrum Onkologii
 w Szczecinie

STRESZCZENIE

Leczenie systemowe raka pęcherza moczowego jest dużym wyzwaniem. Wiąże się to zarówno z umiarkowaną efektywnością chemioterapii, jak i ograniczeniami związanymi ze stanem sprawności pacjentów i wydolnością narządów wewnętrznych (głównie nerek). W ramach pierwszej linii leczenia postępowanie terapeutyczne jest dobrze opisane. Standardowo stosowane są schematy oparte na pochodnych platyny (z preferencją dla cisplatyny), takie jak PG lub M-VAC. Z kolei w drugiej linii leczenia systemowego nie ma dobrze zdefiniowanych standardów postępowania. Wynika to przede wszystkim z niewielkiej ilości mocnych danych naukowych potwierdzających zasadność stosowania chemioterapii na tym etapie leczenia. Spośród wielu leków, których podawanie rozważa się w ramach drugiej linii chemioterapii, jedynie w przypadku winfluniny, w badaniu III fazy, wykazano poprawę rokowania i korzystny wpływ na jakość życia chorych w porównaniu z postępowaniem objawowym.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, chemioterapia, leczenie paliatywne

ABSTRACT

The systemic treatment of the bladder cancer is challenging. It is so due to moderate efficacy of chemotherapy and because of the restrictions secondary to the patient's general performance status as well as an inadequate organ function (mainly renal function). The standards of the first line systemic treatment are established. The chemotherapy regimens containing platine derivatives (preferably cisplatin) such as PG or MVAC are administered routinely. However such standard regarding the second line of systemic treatment is not defined. This reflects the lack of reliable scientific evidence supporting the chemotherapy use at this stage of the disease. Among several drugs being considered as the second line chemotherapy it is only vinflunine that proved its activity in phase III clinical trial and compared to the best supportive care improves prognosis and positively influence the quality of life.

Key words: bladder cancer, chemotherapy, palliative treatment

 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 2450–1646
 www.opk.viamedica.pl

Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego, będący drugim — pod względem częstości występowania — nowotworem układu moczowego, występuje głównie u osób starszych (między 60. a 70. rokiem życia), a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi 70 lat. U mężczyzn występuje 3–4 razy częściej niż u kobiet. W Polsce w 2011 roku rozpoznano 4,7 tysiąca nowotworów pęcherza u mężczyzn i 1,3 tysiąca u kobiet. W 2012 roku z powodu

nowotworów pęcherza moczowego zmarło w Polsce około 2,4 tysięcy mężczyzn i 650 kobiet [1].

W około 25% wykrytych nowotworów pęcherza moczowego występuje naciekanie mięśniówki pęcherza moczowego. Ponad 90% wszystkich nowotworów nabłonkowych pęcherza moczowego stanowią raki wywodzące się z nabłonka urotelialnego (*carcinoma urotheliale*).

Odsetek przeżyć 5-letnich chorych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego w Europie wynosi 68%

(w Polsce około 62%) [1], natomiast w przypadku uogólnienia procesu nowotworowego tylko 15% chorych przeżywa 5 lat.

Uzupełniająca chemioterapia

Chorzy na miejscowo zaawansowanego raka pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania cT2-T4acN0M0 i w dobrym stanie sprawności (ECOG \leq 1) powinni być poddawani chemioterapii przedoperacyjnej opartej na cisplatynie, co zwiększa wskaźnik 5-letnich przeżyć o 5–8%. Z kolei u chorych poddanych bezpośrednio radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (cystektomia), u których stwierdza się cechę \geq T3 lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, można rozważyć zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej na cisplatynie [2].

Paliatywna chemioterapia

Pomimo agresywnego leczenia o założeniu radykalnym u około połowy chorych na raka pęcherza moczowego poddanych cystektomii dochodzi do nawrotu choroby. W zdecydowanej większości przypadków nawrót występuje pod postacią przerzutów odległych, a tylko u około 10–30% chorych stwierdza się izolowaną wznowę miejscową. U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej chemioterapii. Rokowanie chorych poddawanych paliatywnej chemioterapii zależy od obecności niekorzystnych czynników prognostycznych, którymi są gorszy stan sprawności (Karnofsky $<$ 80%) oraz obecność przerzutów narządowych [3]. Wybór schematu leczenia zależy od wielu czynników (m.in. od współwystępowania innych chorób oraz stanu sprawności ogólnej chorego). Cisplatyna, która jest podstawowym lekiem o udowodnionej aktywności w pierwszej linii leczenia raka pęcherza moczowego, charakteryzuje się szeregiem działań niepożądanych (nefrotoksyczność, neurotoksyczność lub mielotoksyczność). Z tego powodu, biorąc pod uwagę typową charakterystykę chorego na raka pęcherza moczowego (podeszły wiek, często współistniejąca nieprawidłowa funkcja nerek, niewydolność krążenia związana — przykładowo — z wieloletnim nikotynizmem), u wielu chorych stosuje się mniej aktywne schematy oparte na karboplatynie lub bez pochodnych platyny. W przypadku chorych w złym stanie sprawności ogólnej ze współistniejącym rozsiewem narządowym efektywność leczenia systemowego jest minimalna, a jego tolerancja zwykle zła i standardem postępowania jest wówczas leczenie wyłącznie objawowe.

Chemioterapia pierwszej linii

W pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na raka pęcherza moczowego najczęściej stosowane są schematy chemioterapii z wykorzystaniem skojarzenia gemcytabiny i cisplatyny (GC) oraz metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (M-VAC). Schemat GC najczęściej stosuje się w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego raka pęcherza moczowego ze względu na korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z klasycznym schematem M-VAC, przy braku różnic pomiędzy tymi schematami w zakresie efektywności klinicznej [czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*)] [4]. Wiadomo jednak, że schemat HD-MVAC, będący modyfikacją klasycznego schematu M-VAC, ale stosowany w odstępach 14-dniowych z profilaktycznym podawaniem granulopoetyny, jest znamienne bardziej skuteczny (obiektywne odpowiedzi — 72% wobec 58%; OS — zmniejszenie ryzyka zgonu o 24%; PFS — zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 27%) niż klasyczny M-VAC i znamienne mniej toksyczny [3]. Choć nie porównywano bezpośrednio schematów HD-MVAC i GC, ten pierwszy wydaje się opcją z wyboru u chorych w dobrym stanie sprawności i z dużym zaawansowaniem procesu chorobowego.

U chorych z nieprawidłową czynnością nerek zamiast cisplatyny stosuje się karboplatynę, jednak należy pamiętać, że nie wykazano równoważnej skuteczności tych leków [6]. Część chorych, u których nie jest możliwe stosowanie pochodnych platyny, może odnieść korzyść z monoterapii gemcytabiną lub leczenia paklitaksemem i gemcytabiną.

Chemioterapia drugiej linii

Celowość stosowania oraz zasady kwalifikowania chorych i sposób prowadzenia chemioterapii drugiej linii w zaawansowanym raku pęcherza moczowego stanowią przedmiot wielu kontrowersji. Biorąc pod uwagę stan sprawności ogólnej, wydolność narządową, przetrwałe działania niepożądane chemioterapii pierwszej linii oraz relatywnie niewielką chemiowrażliwość komórek raka pęcherza moczowego, stosowanie leczenia systemowego drugiej linii u dużej części chorych wydaje się nieuzasadnione i postępowaniem z wyboru jest wówczas wdrożenie kompleksowego leczenia objawowego. U części chorych stan sprawności ogólnej pozwala na rozważanie leczenia systemowego drugiej linii. Ze względu na ograniczone dane kliniczne o wysokim poziomie wiarygodności nie ma określonego standardu postępowania u chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego pierwszej linii. W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2015 roku zaleca się kwalifikowanie chorych

Tabela 1. Aktywność leków stosowanych w monoterapii w leczeniu paliatywnym drugiej linii chorych na raka pęcherza moczowego (badania kliniczne II fazy)

Lek	Liczba chorych	Odpowiedzi (%)	Czas przeżycia wolnego od progresji (miesiące)
Paklitaksel co 7 dni	31	10	2,2
Irynotekan	40	5	2,1
Ifosfamid	56	20	2,4
Gemcytabina	30	11	4,9
Winflunina	51	18	3,0
Gefitynib	31	3	–
Sorafenib	27	0	–
Sunitynib	45	7	2,4
Lapatynib	59	3	2

do leczenia w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków lub strategii terapeutycznych [7]. Według zaleceń międzynarodowych [np. NCCN lub *European Association of Urology* (EAU)] w leczeniu drugiej linii można rozważać stosowanie szeregu leków w monoterapii (taksoidy, gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna, doksorybicyna, ifosfamid, metotreksat, pemetreksed lub winblastyna) [7, 8]. W przypadku wymienionych leków nie udowodniono jednak korzystnego wpływu na rokowanie chorych poddawanych chemioterapii drugiej linii, a dostępne dane — płynące z badań II fazy obejmujących nieliczne populacje chorych na raka pęcherza (zazwyczaj < 40 osób) — wskazują na niewielki odsetek obiektywnych odpowiedzi (zazwyczaj poniżej 20%) (tab. 1). Jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego jest winflunina (WFL), będąca przedstawicielem kolejnej generacji inhibitorów polimeryzacji mikrotubul. Lek ten charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwnowotworowym *in vitro* w porównaniu z klasycznymi alkaloidami barwinka, przy czym wykazuje niższe powinowactwo do tubuliny niż pozostałe vinca-alkaloidy, co przekłada się na mniejsze nasilenie działania neurotoksycznego tego leku [9]. W badaniu III fazy, obejmującym 370 chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego, u których stwierdzono niepowodzenie pierwszej linii paliatywnego leczenia systemowego opartego na pochodnych platyny, porównywano WFL skojarzoną z najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*) do wyłącznego BSC [10, 11]. Głównym celem było wykazanie znamiennej różnicy pod względem OS. Po 45 miesiącach obserwacji — w analizie obejmującej chorych, zakwalifikowanych do badania zgodnie z założeniami protokołu (u około 5% chorych wstępnie zakwalifikowanych do badania nie stwierdzano niepowodzenia chemioterapii pierwszej linii) — wykazano znamienne poprawę OS w ramieniu z aktywnym leczeniem systemowym. Media-

ny OS wynosiły 6,9 wobec 4,3 miesiąca — odpowiednio — w ramieniu WFL + BSC i BSC (zmniejszenie ryzyka zgonu o 22%) [11]. Obiektywne odpowiedzi obserwowano tylko u chorych w ramieniu WFL + BSC (8,6%) [10]. Stabilizację choroby stwierdzono u 46,5% chorych (WFL + BSC) oraz u 27,1% chorych (BSC). Różnice w medianach PFS (3,0 wobec 1,5 miesiąca) na korzyść ramienia z WFL były znamienne statystycznie.

Stosowanie aktywnego leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu pierwszej linii chemioterapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, które często są bardziej nasilone niż podczas pierwszej linii leczenia. Działania niepożądane związane ze stosowaniem WFL, które obserwowano u > 4% chorych w stopniu nasilenia 3/4, obejmowały neutropenię (50% chorych), niedokrwistość (19%), zaparcia (16%) i trombocytopenię (6%). Analiza jakości życia, która była jednym z kluczowych elementów badania i wykorzystana szczegółowo w kwestionariuszu *European Organization for Research and Treatment of Cancer — Quality of Life Questionnaires* (EORTC QLQ) C30, wykazała, że stosowanie WFL nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych w porównaniu z leczeniem objawowym. Dodatkowo, pomimo że w ramieniu kontrolnym jakość życia ulegała ciągłemu i stopniowemu pogorszeniu wraz z upływem czasu, w ramieniu badanym (WFL + BSC) po upływie 18 tygodni zaobserwowano poprawę ocenianych parametrów jakości życia [10]. Aktywne leczenie zmniejszało odsetek chorych wymagających paliatywnej radioterapii (4% wobec 24%) i opóźniało moment wdrożenia różnych form leczenia paliatywnego (5% wobec 26% podczas 6-miesięcznej obserwacji).

W 2015 roku w Polsce przeprowadzono analizę postępowania terapeutycznego w przypadku chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii. Na podstawie tej analizy — obejmującej 12 referencyjnych ośrodków onkologii klinicznej — wykazano, że około połowa

chorych kwalifikowana jest do chemioterapii drugiej linii, a pozostali wyłącznie do leczenia objawowego (np. postępowanie przeciwbólowe, przeciwzakrzepowe i przeciwbakteryjne oraz przetaczanie preparatów krwiopochodnych). Co zaskakujące, pomimo dobrze zdefiniowanych wytycznych międzynarodowych, chemioterapia oparta była przede wszystkim na stosowaniu schematów dwulekowych (gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina + paklitaksel) oraz zdecydowanie rzadziej na monoterapii paklitaksellem lub gemcytabiną.

Podsumowanie

Podjmując decyzję o wyborze leczenia paliatywnego drugiej linii chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego, należy zawsze brać pod uwagę stan sprawności ogólnej, wydolność narządową (szczególnie nerek), skuteczność i toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego oraz czas do progresji. U chorych w bardzo dobrym stanie sprawności i z prawidłową funkcją nerek, którzy dobrze tolerowali leczenie pierwszej linii z udziałem cisplatyny i uzyskali długotrwałą obiektywną odpowiedź na leczenie (powyżej 6 miesięcy), można rozważyć ponowne zastosowanie wcześniejszego wykorzystanego schematu [12]. W praktyce klinicznej chorzy o wymienionej charakterystyce są jednak rzadko spotykani, a u większości występują przeciwwskazania do ponownego stosowania pochodnych cisplatyny (gorszy stan sprawności, upośledzenie czynności nerek, deficyt audiometryczny, cechy obwodowej neuropatii w stopniu ≥ 2 lub niewydolność serca w III stopniu wg klasyfikacji *New York Heart Association*) [6, 11]. Z tego powodu w praktyce klinicznej należy rozważać stosowanie innych niż pochodne platyny leków cytotoksycznych podczas drugiej linii leczenia. Spośród takich leków jedynie w przypadku WFL posiadamy dane o wysokim stopniu wiarygodności, potwierdzające aktywność tego

inhibitora wrzeciona podziałowego w paliatywnym leczeniu systemowym — korzystny wpływ na rokowanie (OS) oraz na jakość życia u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu pierwszej linii paliatywnej chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014.
2. Bellmunt J., Orsola A., Leow J.J. i wsp. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (supl. 3): 40–48.
3. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J. i wsp. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 211–213.
4. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. i wsp. 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: 3068–3077.
5. Sternberg C.N., de Mulder P., Schornagel J.H. i wsp. 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; 1: 50–54.
6. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. i wsp. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II — results of EORTC study 30986. *J. Clin. Oncol.* 2009; 33: 5634–5639.
7. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
8. Witjes J.A., Comperat E., Cowan N.C. i wsp. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur. Urol.* 2013; 4: 778–792.
9. Frampton J.E., Moen M.D. Vinflunine. *Drugs* 2010; 10: 1283–1293.
10. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. i wsp. 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.
11. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. i wsp. 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; 6: 1466–1472.
12. Bellmunt J., Choueiri T.K., Fougeray R. i wsp. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J. Clin. Oncol.* 2010; 11: 1850–1855.