

Chemoterapie v uroonkologii, nebojme se indikovat terapii

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

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

Chemoterapie v urologii je jednak významným doplňkem lokoregionálních výkonů tj. chirurgické léčby a radioterapie, ale hlavně představuje nepostradatelnou léčebnou metodu u metastatických nebo lokálně pokročilých nádorů. Chemoterapie může život prodloužit, při její aplikaci však dochází k řadě nežádoucích účinků. Nové preparáty užívané v léčbě 2. linie pro metastatické onemocnění – cabazitaxel u kastročně rezistentního karcinomu prostaty a vinflunin u uroteliálního karcinomu močového měchýře – se svým přínosem zařadily do standardní léčby.

Klíčová slova: chemoterapie, nežádoucí účinky, gemcitabin/cisplatina, M-VAC, cabazitaxel, vinflunin.

Chemotherapy in urologic oncology; let us not be afraid to indicate treatment

Chemotherapy in urology is an important adjunct to locoregional procedures, i.e. surgical treatment and radiotherapy, while, in particular, being an indispensable therapeutic method in metastatic or locally advanced tumours. Chemotherapy can extend life; when administered, however, it has a number of adverse effects. Novel agents used in the second-line therapy for metastatic disease – cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer and vinflunine in urothelial carcinoma of the bladder – have become standard treatment because of their benefit.

Key words: chemotherapy, adverse effects, gemcitabine/cisplatin, M-VAC, cabazitaxel, vinflunine.

Urol. praxi, 2014; 15(4): 159–161

Chemoterapie má své nezastupitelné místo v léčbě onkologických onemocnění již řadu let, urologické malignity nevyjímaje. Typickým příkladem chemosenzitivního nádoru v urogenitální oblasti jsou germinální nádory varlat, kde chemoterapii ve vysokém procentu i u vyšších stadií onemocnění dosáhneme kompletní remise.

Aplikace cytostatik si poměrně dlouhou dobu hledala své místo v léčbě metastatického, kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Před deseti lety, kdy docetaxel prokázal prodloužení přežití za přijatelné toxicity a dobré kvality života během terapie, nastal výrazný obrat v pohledu na chemoterapii v této fázi onemocnění.

Musíme ale vzít v úvahu, že na jednu stranu sice chemoterapie může život prodloužit, protipólem ale je, že při její aplikaci dochází k celé řadě nežádoucích účinků. Jak je to s toxicitou a jejím vlivem na rozhodování o podání nových cytostatik, která v poslední době našla své uplatnění v terapii malignit v urotraktu?

Cabazitaxel byl hodnocen ve studii fáze III TROPIC, která sledovala efektivitu a bezpečnost cabazitaxelu u mužů s metastatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty předléčených docetaxelem (1). Do studie bylo zařazeno 775 mužů s progresí onemocnění během nebo po léčbě docetaxelem (kumulativní dávka > 225 mg/m²), kteří při léčbě perorálním prednisonem 10 mg/den byli randomizováni

do ramene s mitoxantronem (infuze 12 mg/m² každé 3 týdny; n = 377) nebo do ramene s cabazitaxelem (infuze 25 mg/m² každé 3 týdny; n = 378). Primárním cílem studie bylo hodnocení celkového přežití; sekundární cíl zahrnoval přežití bez progresse onemocnění, hodnocení odpovědi na léčbu, měření bolesti a bezpečnost podání. Pacienti léčení kombinací cabazitaxel/prednison měli signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s režimem mitoxantron/prednison (15,1 měsíce vs 12,7 měsíce, HR: 0,70; 95 % CI: 0,59–0,83; *P* < 0,0001). Doba přežití bez progresse onemocnění (složeno z doby bez progresse tumoru, bez elevace PSA a progresse bolesti; nebo úmrtí) a hodnocení odpovědi na léčbu RECIST kritérií, také hodnocení odpovědi sérové hladiny PSA, byli také statisticky signifikantní ve prospěch ramene s cabazitaxelem. Odpověď tumoru na léčbu ve skupině s cabazitaxelem byla zaznamenána u 14,4 % léčených ve srovnání s 4,4 % ve skupině s mitoxantronem. Výsledkem závěrů studie TROPIC pro běžnou klinickou praxi je zařazení cabazitaxelu s prednisonem do léčebného schématu pacientů s metastatickým kastročně-rezistentním karcinomem prostaty po předchozí léčbě docetaxelem.

Proč se nebát chemoterapie cabazitaxelem u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty po předchozí léčbě docetaxelem? Odpověď může dát zhodnocení bezpečnosti podání cabazitaxelu v jednotlivých studiích.

Při podání cabazitaxelu ve studii fáze I, v jednorodinové infuzi 4 týdny po sobě každých 5 týdnů v dávkovacím rozmezí 1,5 až 12 mg/m², byla jako maximálně tolerovatelná dávka (MTD) stanovená aplikace 12 mg/m². Takto léčení nemocní měli zkušenost s dávkou limitovanou toxicitou, a to průměrem stupně 3 (2). Další dávkou limitovanou toxicitou byla únava stupně 3, neutropenie stupně 4 trvající déle než 5 dní a febrilní neutropenie. Z hematologické toxicity byla nejčastěji zaznamenána neutropenie, z nehematologické průjem, únava, hypersenzitivita středního stupně a senzorické poruchy. Centrální neurologická toxicita prokázána nebyla. Při aplikaci 1hodinové infuze každé 3 týdny (3) byla jako dávkou limitovaná toxicita stanovená neutropenie. Trombocytopenie a anémie stupně 3 byla zjištěna pouze u jednoho pacienta. Nehematologická toxicita zejména stupně I-II zahrnovala nauzeu, zvracení, průjem, neurotoxicitu a únavu. Neurotoxicita představovala především akrální parestezie. Kumulativní neurotoxicita byla zaznamenána po více jak třech sériích ve vyšších dávkovaných schématech. Bezpečnostní profil cabazitaxelu byl dále hodnocen ve studii fáze II. V 1hodinové infuzi každé 3 týdny s dávkou 20 mg/m² (4). Neutropenie stupně III/IV byla zaznamenána v 73 %, leukopenie stejného stupně v 55 %, zatímco febrilní neutropenie byla u velmi malého počtu léčených, pouze u 3 %. Trombocytopenie a anémie stupně III/IV byla

Tabulka 1. Hematologické vedlejší účinky cabazitaxelu – studie TROPIC

Hematologické AEs	cabazitaxel + prednison (n = 371)		mitoxantron + prednison (n = 371)	
	Stupeň 1–4, n (%)	Stupeň 3–4, n (%)	Stupeň 1–4, n (%)	Stupeň 3–4, n (%)
Neutropenie	347 (94)	303 (82)	325 (88)	215 (58)
Febrilní neutropenie	–	28 (8)	–	5 (1)
Anémie	361 (97)	39 (11)	302 (81)	18 (5)
Leukopenie	355 (96)	253 (68)	343 (92)	157 (42)
Trombocytopenie	176 (47)	15 (4)	160 (43)	6 (2)

Tabulka 2. Nehematologické vedlejší účinky cabazitaxelu – studie TROPIC

Nehematologické AEs	JEVTANA® + prednisone (n=371)		mitoxantone + prednisone (n=371)	
	Stupeň 1–4, n (%)	Stupeň 3–4, n (%)	Stupeň 1–4, n (%)	Stupeň 3–4, n (%)
Průjem	173 (47)	23 (6)	39 (11)	1 (<1)
Únava	136 (37)	18 (5)	102 (27)	11 (3)
Asténie	76 (21)	17 (5)	46 (12)	9 (2)
Bolesti zad	60 (16)	14 (4)	45 (12)	11 (3)
Nausea	127 (34)	7 (2)	85 (23)	1 (<1)
Zvracení	84 (23)	7 (2)	38 (10)	0
Hematurie	62 (17)	7 (2)	14 (4)	2 (1)
Bolesti břicha	43 (12)	7 (2)	13 (4)	0
Bolesti končetin	30 (8)	6 (2)	27 (7)	4 (1)
Dyspnoe	44 (12)	5 (1)	17 (5)	3 (1)
Zácpa	76 (20)	4 (1)	57 (15)	2 (1)
Horečka	45 (12)	4 (1)	23 (6)	1 (<1)
Bolesti kloubů	39 (11)	4 (1)	31 (8)	4 (1)
Infekce močového traktu	27 (7)	4 (1)	11 (3)	3 (1)
Bolest	20 (5)	4 (1)	18 (5)	7 (2)
Bolesti kostí	19 (5)	3 (1)	19 (5)	9 (2)

velmi raritní. Nehematologická toxicita vyšších stupňů toxicity byla také ve velmi malých číslech, zahrnovala zejména hypersenzitivitu (4 %), únavu (3 %), hemoragickou cystitidu (3 %). Studie fáze III hodnotila efektivitu cabazitaxelu v dávce 25 mg/m² s prednisonem 10 mg/den u mužů s kastrocizně rezistentním metastatickým karcinomem prostaty (mCRPC) po předchozí léčbě docetaxelem (4). Nejčastější toxicitou stupně III/IV byla neutropenie, a to u 81,7 % pacientů, ale pouze v 7,5 % případů doprovázená febrilní neutropenií. Z nehematologické toxicity stupně III/IV se v největším procentu objevil průjem (tabulka 1 a 2).

Položme si otázku „Jak významnou roli sehrává chemoterapie v léčbě karcinomu močového měchýře?“. Standardně se uplatňuje v léčbě

adjuvantní, neoadjuvantní a nezastupitelné místo má u metastatického onemocnění nejen ve snaze prodloužit přežití, ale také významně zlepšit kvalitu života. Chemoterapeutický režim M-VAC (metotrexát/vinblastin/doxorubicin/cisplatina), dlouhodobě používaný jako standardní režim pro metastatický karcinom močového měchýře M-VAC byl spojen s vysokou toxicitou (G III–IV), a to leukopenií, mukosiditou, febrilní neutropenií a také úmrtím spojeným s léčbou. Randomizovaná studie fáze III, do které bylo zařazeno 405 pacientů srovnávala čtyřkombinaci M-VAC versus dvojkombinaci gemcitabin/cisplatina. Většího počtu podaných cyklů za menší toxicity bylo dosaženo v dvojkombinačním režimu. Celkové přežití bylo v obou ramenech stejné, 5leté přežití bylo 13 % pro gemci-

tabin/cisplatina a 15,3 % pro M-VAC (tabulka 3). Vzhledem k výsledku se gemcitabin s cisplatinou stal standardním terapeutickým režimem pro 1. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře (5).

Pro léčbu 2. linie metastatického uroteliálního karcinomu je v současnosti indikován pouze jeden preparát s registrací pro tuto fázi onemocnění, a to vinflunin. Hodnocen byl in vitro s dobrým efektem (6). V následné studii fáze I, kde byli pacienti léčeni eskalujícími dávkami v rozmezí od 30 do 400 mg/m² vinfluninu podávaného i.v. den 1,8 v 21denním intervalu, jako maximálně tolerovatelná dávka bylo stanoveno 400 mg/m². Jako nežádoucí účinky byly hodnoceny mukozitida, zácpa a neutropenie, ale velmi krátkého trvání (7). 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. 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 (95 % interval spolehlivosti – CI: 4,2–15,0) a přežití bez progresu onemocnění bylo 3 měsíce (95 % CI: 2,4–3,8). Medián celkového přežití představoval 6,6 měsíce (95 % CI: 4,8–7,6). Hematologická toxicita stupně 3–4 zahrnovala leukopenii u 45 % nemocných, neutropenii u 67 % a febrilní neutropenie byla zaznamenána u 10 % pacientů. Pokud jde o nehematologickou toxicitu, nebyly zaznamenány neuropatie nebo renální poškození stupně 3–4 (95 % CI: 4,2–15,0) (8). Z hlediska hodnocení bezpečnosti přípravku byla v další studii fáze II z hematologické toxicity stupně 3–4 nejvíce zaznamenána neutropenie u 58 % nemocných, leukopenie u 49 %, febrilní neutropenie u 7 % a anémie u 26 % léčených. Nehematologická toxicita stupně 3–4 zahrnovala zácpu (17 %), únavu (13 %), ileus (5 %) a bolesti břicha (5 %). Při podávání vinfluninu nebyl zaznamenán vliv na zhoršení renálních funkcí (9). Registraci pro podání do druhé linie léčby pokročilého a metastatického karcinomu močového měchýře získal vinflunin na základě studie fáze III, která potvrdila jeho dobrý bezpečnostní profil a prokázala prodloužení přežití nemocných léčených vinfluninem ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (10).

Závěr

Chemoterapie v urologii je jednak významným doplňkem lokoregionálních výkonů tj. chirurgické léčby a radioterapie, ale hlavně

Tabulka 3. Výsledky studie fáze III srovnávající gemcitabin/cisplatina versus metotrexát/vinblastin/doxorubicin/cisplatina (M-VAC) v 1. linii léčby metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře

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

představuje nepostradatelnou léčebnou metodu u metastatických nebo lokálně pokročilých nádorů. Její hlavní přínos je v prodloužení přežití takto léčených nemocných za zachování dobré kvality života.

Literatura

1. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of multinational phase III trial (TROPC). J Clin Oncol [46th Annu Meet Am Soc Clin Oncol (ASCO) (June 4-8, Chicago) 2010; 28(Suppl. 15): Abst 4508
2. Fumoleau P. Phase I and pharmacokinetic studies of RPR116258A given as a weekly 1-h infusion at day 1, day 8, Day 15 and day 22 every 5 weeks in patients with advanced solid tumors. AACR-NCI-EORTC Int Conf Mol Target Cancer Ther 2001, A282.
3. Mita, AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancr Res 2009; 15(2): 723–730.
4. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo J, et al. A multicenter phase II study of XPR6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. Ann Oncol 2008; 19(9): 1547–1552.
5. 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 patient with bladder cancer. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4602–4608.
6. Simoens C, Vermorken JB, Korst AE, et al. Cell cycle effects of vinflunine, the most recent promising Vinca Alkaloid, and its interaction with radiation, in vitro. Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 58(2): 210–218.
7. Bennouna J, Fumoleau P, Armand JP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the new vinca alkaloid vinflunine administered as a 10-min infusion every 3 weeks in patient with advanced solid tumors. Ann Oncol. 2003; 14(4): 630–637.
8. 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.
9. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. Vinflunine in platinum – pretreated patients with locally advanced or meta-

static urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer. 2009; 115(18): 4110–4117.

10. Bellmunt J, Theodore 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 Sep 20; 27(27): 4454–4461.

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 17. 3. 2014

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.*

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

