

Gemcitabin helye a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus húgyhólyagrák kezelésében

Bodrogi István

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Közel két évtizeden keresztül az előrehaladott és metasztatikus húgyhólyagrákban az M-VAC kombináció volt a leggyakrabban alkalmazott kezelés, amit „gold standard”-nak tartottak. Az 1990-es években olyan új vegyületek, mint a gemcitabin és a taxánok enyhe toxicitási profilok mellett biztató hatásosságot mutattak, ezért a további kutatást ez irányba fordították. Az utóbbi három évben a húgyhólyagrák kezelésében a gemcitabin/cisplatin kombináció volt az egyik leggyakrabban vizsgált kombináció. Egy széleskörű multinacionális és multicentrikus III. fázisú, random elrendezésű vizsgálat húgyhólyagrákban bebizonyította a gemcitabin + cisplatin hatásosságát és M-VAC-kal való egyenértékűségét, továbbá az M-VAC-kal összehasonlítva a GemCis jobb kockázat-haszon arányt mutatott. Így tehát a gemcitabin + cisplatin biztonságosabb kezelési alternatívát jelent előrehaladott és áttétes húgyhólyagrákban, és az M-VAC alternatívájának tartják. Azok számára, akik rossz vesefunkciójuk miatt nem részesülhetnek cisplatin-alapú kezelésben, az új vegyületek jobb toxicitási profilja teremt újabb kezelési lehetőséget. *Magyar Onkológia 47:198–203, 2003*

M-VAC combination chemotherapy was considered as the „gold standard” of the treatment of advanced and metastatic bladder cancers. Arrival of gemcitabine or taxanes in the 90s attracted attention since their efficacy was combined with low toxicity profiles. Gemcitabine/cisplatin combination became the most frequently studied treatment modality in the past 3 years. Multicentric, multinational randomized phase-III study indicated that in bladder cancer the gemcitabine/cisplatin combination is equal to M-VAC while in the case of the former the risk to benefit ratio is lower. Accordingly, gemcitabine/cisplatin combination is a safer treatment option in advanced and metastatic bladder cancer and is a real alternative to M-VAC. In the case of patients where cisplatin cannot be administered due to poor renal function, the new drugs with better toxicity profiles provide further treatment options. *Bodrogi I. Role of gemcitabine/cisplatin in the treatment of advanced and metastatic bladder cancer. Hungarian Oncology 47:198–203, 2003*



Bevezetés

A fejlett és közepesen fejlett országokban az összes malignus daganatban meghaltak több mint 3,5%-a hal meg húgyhólyagdaganatban. Leggyakrabban 50–70 éves kor között jelentkezik. A férfi/nő arány 3:1. Leggyakrabban a húgyhólyag hátsó felén, azon belül a trigonumon (40%) for-

dul elő. Etiológiai tényezők között a dohányzásnak, környezeti szennyezéseknek és ipari ártalmaknak (vegyipar, bőripar, festékipar stb.) tulajdonítanak fontos szerepet.

Halálozási gyakoriságuk az utóbbi 31 év alatt (1970–2001 között) évi átlag 528-ról folyamatosan (1997–2001 közötti 5 év átlaga) 851-re nőtt, azaz a növekedés több mint 60%-os volt (1. ábra). Az urothelium daganatának >90%-a húgyhólyagból, kb. 8%-a a vesemedencéből, megközelítőleg 2%-a az ureterből és az urethra proximalis 1/3-ából indul ki. A húgyhólyagdaganat esetben megfigyeltek a vesemedence, ureter és urethra transitionális sejtes daganataiban is érvényesek. A mortalitás növekedése mindkét nemből folyamatos. Európában, így hazánkban is a malignus hólyag-

Közlésre érkezett: 2003. február 10.
Elfogadva: 2003. április 18.

Levelezési cím: dr. Bodrogi István, osztályvezető főorvos,
Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C és Klinikai
Farmakológiai Osztálya,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., tel.: 224-8600,
E-mail: bodrogi@oncol.hu

daganatok >90%-a transitionális, illetve átmeneti sejtes carcinoma (TCC), kisebb részben planocelluláris (3%), adeno- (2%), kissejtes (<1%) carcinoma. Nemzetközi adatok szerint diagnózis idején a húgyhólyagdaganatok stádiuma 70–75%-ban superficialis (Ta-T1), ~20%-ban invazív és 5%-ban metasztatikus. A superficialis és invazív húgyhólyagdaganatok jelentős hányada a konvencionális terápia (előbbi esetben TUR +/- intravesicalis immun-kemoterápia, utóbbiban cystectomy) mellett is idővel metasztatikussá válik. Az invazív tumorok esetében nagyon agresszív terápia ellenére is az 5 éves túlélési ráta csak 50%. A rosszindulatú hólyagdaganatok közül csak a transitionális sejtes rákok érzékenyek kemoterápiára. 1980 előtt monokemoterápiát alkalmaztak (1., 2. táblázat), 1980-1990 között CISCA, M-VAC, CMV, MTX-cisplatin kombinált kemoterápiák terjedtek el (3. táblázat). 1990-2000 között az M-VAC kombinációt fogadták el „gold standard”-nak. Az M-VAC fázis II vizsgálata 50–70% PR-t és 15–25% CR-t mutatott, de ezeket az értékeket random fázis III vizsgálatban alacsonyabbnak, az RR-t 39%-nak, a CR-t 10%-nak találták. Nemzetközi vizsgálatok a 6 éves tartós CR-t mindössze 3,7%-nak írták le.

Az M-VAC-nál a toxikus halálozási rátát 3–4%-nak közölték, amit mindenki nagyon magasnak tart. A Cisplatin tartalmú terápák mellékhatásait a 4. táblázat ábrázolja. Ezért vezették be az újabb daganatgátló anyagokat, amelyek a transitionális sejtes tumorokban monoterápia formájában is hatásosak összehasonlító vizsgálatokban kombinált terápiként (1-3).

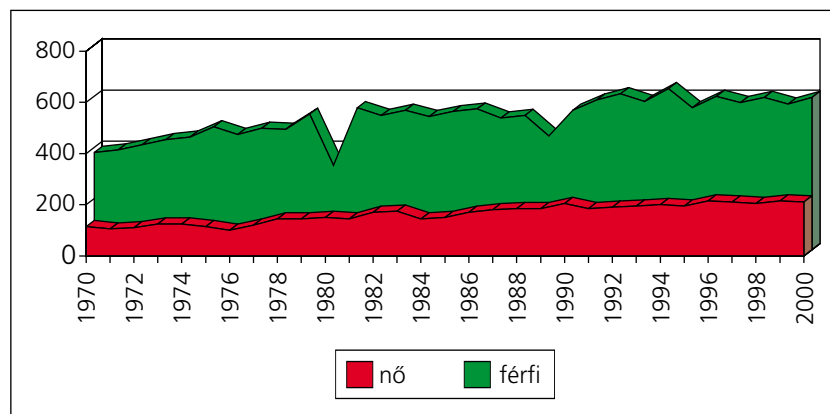
Gemcitabin monoterápia

Egy újabb antimetabolit daganatgátló gyógyszer a gemcitabin (2'-difluorodeoxycytidin, dFdC), ami igen hatásos a húgyhólyagrák kezelésében. Egy I.

fázisú vizsgálatot követően (3) a gemcitabint négy II. fázisú vizsgálat során tesztelték (4–7) lokálisan előrehaladott vagy áttétes TCC-s betegek-nél (5. táblázat). A gemcitabin, monoterápiaként 3 hétig, hetenként egyszer adva (az 1., a 8. és a 15. napokon), 23% és 29% közötti remissziós rátát eredményezett.

A válaszreakciók a nyirokcsomókban, a májban, a tüdőben és a csontokban voltak megfigyel-

1. ábra.
A hólyagrák halálózása
nemenként
Magyarországon



1. táblázat. Metasztatikus hólyagdaganatok kemoterápiájának változása az elmúlt 22 évben

1980 előtt monoterápia

1980–1990 között kombinált terápia

- CISCA–MDACC RR 50–60%
- M-VAC–MSKCC CR 20–22%
- MTX-cisplatin

1990–200 között

- M-VAC a nemzetközi „gold standard”

2000 óta új kombinációk

- Gemcitabin, taxánok, oxaliplatin, piritremix, ifosfamid

2. táblázat. Citosztatikus monoterápia eredményei húgyhólyagrák esetében

	Betegszám	RR%
Methotrexat	236	29
Cisplatin	578	30
Adriamycin	269	19
Vinblastin	42	14
Cyclophosphamid	26	8
Ifosfamid	47	21
Epirubicin	33	15
Carboplatin	174	13
5-fluorouracil	75	35
Mitomycin	42	13
Gallium-nitrát	66	17
Paclitaxel	26	42
Gemcitabin	15	27

3. táblázat. Húgyhólyagrák kombinált kemoterápiáinak formái

M-VAC	
– Methotrexate	30 mg/m ² d1,15,22
– Vinblastin	3 mg/m ² d1,15,22
– Adriamycin	30 mg/m ² d2
– Cisplatin	70 mg/m ² d2
CMV	
– Cisplatin	100 mg/m ² d2
– Methotrexate	30 mg/m ² d1,8
– Vinblastin	4 mg/m ² d1
DDP/MTX (CM)	
– Methotrexate	40 mg/m ² d7,15
– Cisplatin	70 mg/m ² d1 4w
CISCA	
– Cisplatin	75 mg/m ² d1
– Cyclophosphamid	750 mg/m ² d1
– Adriamycin	40 mg/m ² d1

4. táblázat.

Cisplatin tartalmazó
terápiák mellékhatásai

hetők. A toxicitások – főként a myelosuppressio – mérsékeltek és átmenetiek voltak, mindössze két betegnél találtak lázzal járó neutropeniát. A kezelten vagy előzőleg már kezelt betegeknél a gemcitabin kedvező tolerabilitást (6. táblázat) és

	Grade	CISCA %	MVAC %	CM %	Cis %
Hányás	2–4	100	100	100	100
Mucositis	2–4	–	58	59	–
Leukopenia	3–4	70	65	30	7
Thrombopenia	3–4	27	21	18	–
Vesefunkció zavara	1–4	11	8	15	11
Cardiofunkció zavara	2–4	11	?	–	3
Neuropathia	2–4	7	13	–	–
Halláscsökkenés	2–4	11	?	?	11
Sepsis	–	7	13	4	–

5. táblázat. Gemcitabin monoterápia fázis I-II vizsgálat eredménye

Vizsgálat	Előző terápia	Dózis mg/m ²	No.	RR/CR %	MS hó
Pollera, f-I. 1994 (3)	M-VAC	875-1370	15	27/7	N/A
Stadler, f-II. 1997 (4)	>6 hónap adjuv. terápia	1200 d1,8,15	39	28/10	13,5
Moore, f-II. 1997 (5)	>12 hónap adjuv. terápia	1200 d1,8,15	37	24/8	8
Lorusso, f-II. 1998 (6)	Cisplatin-alapú kemoterápia	1250 d1,8,15	31	23/13	5
Gebbia, f-II. 1999 (7)	Cisplatin-alapú kemoterápia	1000 d1,8,15	24	29/4	13

6. táblázat. Gemcitabin monoterápia mellékhatásai (4)

WHO	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Neutropenia	3	7	1
Thrombopenia	3	2	0
Anaemia	3	1	0
Hányinger/hányás	5	2	0
Láz	8	1	0
Ödéma	6	2	0
Mélyvénás thrombosis	1	1	0
Fertőzés	4	0	0
Alopécia	1	0	0
Hasmenés	3	0	0
Transzamináz ↑	2	0	0
Alkalikus foszfatáz ↑	2	1	0
Pulmonális toxicitás	0	1	1
Neurotoxicitás	0	1	0

tumorelleses hatást mutatott, ezért kombinációban is megvizsgálták.

Gemcitabin + cisplatin kombinált kemoterápia

A gemcitabin és cisplatin kombinációt három II. fázisú vizsgálat során vizsgálták meg. A hatást és toxicitást az 7. és 8. táblázat foglalja össze. Ezek a tanulmányok azt mutatták, hogy előrehaladott vagy áttétes transitionális sejtes carcinomás betegek esetében a gemcitabin és a cisplatin kombinációja nagymértékben és tartósan hatásos; a CR aránya 18–28% közötti, az RR aránya 42–66% közötti volt, az összes túlélési időtartam mediánja pedig 12,5–13,2 hónap volt. Ezek az eredmények felülmúlták a többi cisplatin-alapú kezelési forma eredményeit. A gemcitabin + cisplatin kombináció hematológiai és nem-hematológiai toxicitása sokkal kedvezőbb volt, mint a korábbi kombinációké (8. táblázat).

Randomizált multicentrikus gemcitabin + cisplatin versus M-VAC kezelés összehasonlítása

1996-ban multinacionális, többközpontú randomizált vizsgálatban hasonlították össze a gemcitabin + cisplatin és az M-VAC kombinációt (11). Az eredményeket először a 36. ASCO kongresszuson mutatták be. Az eddigi egyik legnagyobb randomizált vizsgálatban, mely 19 ország 99 kutatóját vontatta be, a tervezett 405 beteg toborzása 22 hónapot vett igénybe (1998. október végéig). A vizsgálatban az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztálya is részt vett. A korábban szisztémás kemoterápiában nem részesült, IV. stádiumú TCC-s betegek random módon vagy gemcitabin + cisplatin (1000 mg/m² gemcitabin az 1., a 8. és a 15. napon; 70 mg/m² cisplatin a 2. napon) vagy standard M-VAC kezelést kaptak 28 naponként, maximum hat ciklusban. A vizsgálati karok között a betegek jellemzői és a prognosztikus faktorok szempontjából szignifikáns különbség nem volt. A két vizsgálati kar eredményeit a 9. táblázat és a 2., 3. ábra mutatja. A végső eredmények azt mutatták, hogy a túlélés mindkét karon hasonló volt. Az össz-túlélés mediánja a gemcitabin + cisplatin kar esetében 13,8 hónap, az M-VAC-én pedig 14,8 hónap volt. A két medián között statisztikailag szignifikáns különbség nem volt (p=0,75).

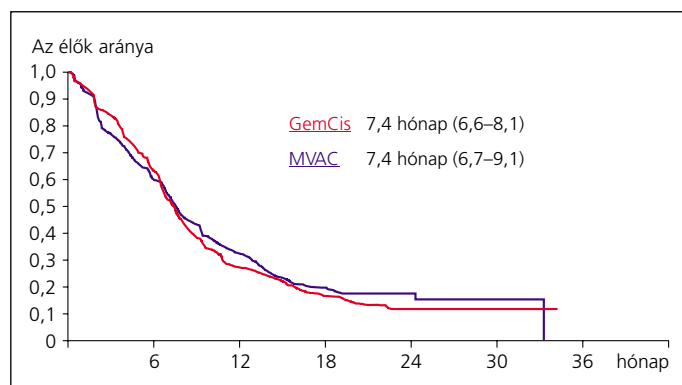
A vizsgálati karok között a többi hatásossági paraméterben sem volt szignifikáns különbség. A betegség progressziójáig eltelt idő mindkét karon megegyező, azaz 7,4 hónap volt (a progresszió ideje 5,8 hónap volt a gemcitabin + cisplatin, illetve 4,6 hónap az M-VAC karon (p=0,27). A gemcitabin + cisplatin kar RR-je 49,4% míg az M-VAC karon 45,7%, a CR pedig 12,2 és 11,9% volt. A legfontosabb toxicitások (10., 11. táblázat) a myelosuppressio, a neutropeniás láz/sepsis és a mucositis voltak. A gemcitabin + cisplatin karon többször találtak a WHO szerinti 3–4. fokú anaemiát (GemCis 27%, M-VAC 18%); a vörösvér-

test-transzfúziók aránya azonban mindegyik ág esetében megegyező volt (13 beteg/100 kezelési ciklus). 3–4. fokú thrombocytopeniát a gemcitabin + cisplatin karon gyakrabban észleltek (GemCis 57%, M-VAC 21%), de a 3. fokú vérzés aránya mindkét karon megegyező volt (a betegek 2%-a). Egyik karon sem számoltak be 4. fokú vérzésről. A thrombocyta-transzfúziók aránya mindkét karon alacsony volt (GemCis 4/100 ciklus, M-VAC 2/100 ciklus). Az M-VAC karon gyakrabban észleltek 3–4. fokú neutropeniát (M-VAC 82%, GemCis 71%), továbbá neutropeniás lázat (M-VAC 14%, GemCis 2%), valamint neutropeniás sepsist (M-VAC 12% versus GemCis 1%; $p < 0.001$). Az M-VAC karon 3–4. fokú mucosist is szignifikánsan gyakrabban találtak (M-VAC 22% versus GemCis 1%; $p < 0.001$). A gyógyszertoxicitás-függő halálzási arányszám a gemcitabin + cisplatin karon 1%, az M-VAC karon pedig 3% volt.

Ez a vizsgálat bizonyította, hogy az előrehaladott és az áttétes TCC kezelésében a gemcitabin + cisplatin az M-VAC-hoz hasonlóan hatásos, de az előbbi jobban tolerálható volt, alacsonyabb toxicitás-függő halálzással és szignifikánsan alacsonyabb neutropeniás sepsis/láz, illetve 3–4. fokú mucositis arányokkal. Továbbá a gemcitabin + cisplatin kombinációval kezelt betegek az M-VAC formával összehasonlítva kevesebb supportatiót (antibiotikum, granulocyta-stimuláló faktor, stb.) igényeltek. Végül, több beteg életminősége volt jobb a gemcitabin + cisplatin kombinációval kezelt karon. Csupán az anaemia és a thrombocytopenia volt gyakrabban észlelhető gemcitabin + cisplatin kezelés esetén, de ezek a toxicitások kevés klinikai következménnyel jártak, az utóbbiak nem haladták meg az M-VAC karon jelentkezőket (12. táblázat). Az utóbbi GemCis fázis III vizsgálata is megerősítették a gemcitabin + cisplatin hatékonyságát és kisebb toxicitását.

Az előrehaladott és áttétes húgyhólyag-carcinoma kezelésére az eredmények alapján a gemcitabin + cisplatin kombinációt világszerte több országban regisztrálták. 2001. áprilisig a következő európai országokban került törzskönyvezésre: Belgium, Bosznia, Bulgária, Csehország, Dánia, Észtország, Finnország, Franciaország, Magyarország, Lettország, Luxemburg, Szlovákia, Spanyolország, Svédország, Svájc és az Egyesült Királyság.

2. ábra. Progresszióig eltelt idő (TTP) összehasonlítása a GemCis-M-Vac vizsgálatban



Újabb kombinációk a hólyagrákos betegek kezelésére

A továbbiakban hat II. fázisú, új gemcitabin kombinációkat alkalmazó vizsgálat (26–31) előzetes eredményeit foglaljuk össze (13. táblázat). A gemcitabin + vinorelbin kombinációt (12) idős betegeken vizsgálták (az életkor medián: 71 év, range

7. táblázat.
Gemcitabin-cisplatin
kombináció –
fázis II vizsgálat

Vizsgálat	Előző terápia	Dózis mg/m ²	No.	RR/CR %	MS hó
Kaufmann, 1998 (8)	>6 hónap adjuv. terápia	G: 1000 1, 8, 15 nap + P: 75-100; 1. nap	47	66/28	N/A
v.d. Maase, 1999 (9)	Nincs	G: 1000 1, 8, 15 nap + P: 35; 1, 8, 15 nap	38	42/18	12,5
Moore, 1999 (10)	>12 hónap adjuv. terápia	G: 1000 1, 8, 15 nap + P: 70; 2. nap	28	57/21	13,2

G: Gemcitabin; P: Cisplatin; MS: túlélés mediánja; N/A: nem közölt adatok

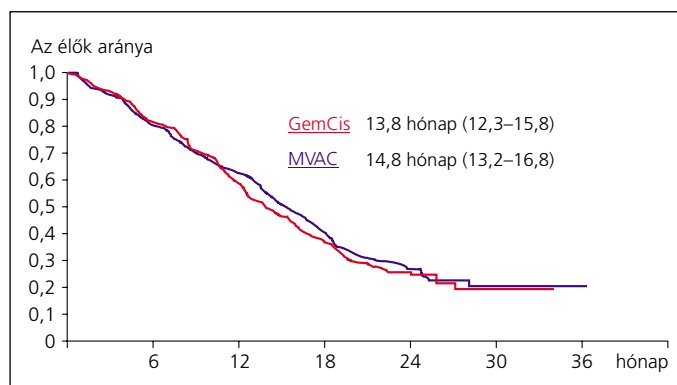
8. táblázat. Gemcitabin-cisplatin kombináció mellékhatásai

Grade 3–4	Kaufmann %	v.d. Masse %	Moore %
Anaemia	27/4	29/0	32
Leukopenia	40/13	44/17	39
Neutropenia	38/36	25/33	32
Thrombopenia	36/29	29/49	55
Hányinger/hányás	18/0	29	13
Fertőzés	9/0		
Pulmonális toxicitás		7	
Fatigue			32

9. táblázat. A GemCis – M-VAC vizsgálat klinikai eredményei

	GemCis	M-VAC
CR	12%	12%
PR	37%	34%
RR	49%	46%
Átlagos túlélés	13,8 hónap	14,8 hónap
Progresszióig eltelt idő	7,4 hónap	7,4 hónap

3. ábra. A teljes túlélés (OS) összehasonlítása a GemCis-M-Vac vizsgálatban



10. táblázat. Hematológiai toxicitás GemCis és M-VAC kezelések esetében

WHO	GemCis		M-VAC	
	3	4	3	4
Anaemia	23%	3%	16%	2%
Thrombopenia	29%	28%	8%	13%
Neutropenia	41%	30%	17%	65%
Vérzés		2%		2%
Neutropeniás láz		2%		14%
Neutropeniás sepsis		1%		12%

11. táblázat. Nem-hematológiai toxicitás a GemCis és M-VAC kezelések esetében

WHO	GemCis		M-VAC	
	3	4	3	4
Fertőzés	2%	0,5%	10%	5%
Mucositis	1%	0%	18%	4%
Hasmenés	3%	0%	8%	1%
Alopécia	11%	0%	54%	1%
Hányinger/hányás	22%	0%	19%	2%
Tüdőtoxicitás	3%	1%	3%	3%

12. táblázat. GemCis klinikai eredményeinek és mellékhatásainak összefoglalása

	v.d. Maase (9)	Moore (10)	Kaufmann (8)	v.d. Maase (11)
RR	42%	57%	41%	49%
TTP	7,2 hó	N/A	N/A	7,4 hó
MS	12,5 hó	13,2 hó	14,3 hó	13,8 hó
Anaemia	29%	32%	29%	27%
Thrc.penia	78%	55%	60%	57%
Neutropenia	58%	39%	63%	71%
Vérzés	2%	0%	6%	2%
Mucositis	N/A	N/A	0%	1%

TTP: progresszióig eltelt idő; MS: túlélés mediánja; N/A: nem közölt adat

13. táblázat. Új gemcitabin kombinációk

Vizsgálat	Előző terápia	Protokoll	No.	RR/CR%
Bruni (12)	M-VAC vagy CMV	GemVin	10	40/0
Perez (13)	Szisztémás kemoterápia	GemCar	13	38/8
Manni (14)	M-VAC	GemPac	21	62/24
Meluch (15)	>12 hónap adjuv. kemoterápia	GemPac	25	60/8
Bellmut (16)	>12 hónap adjuv. terápia	DemPACcis	58	77/27
Hovey (17)	M-VAC	DocGem	13	38/15

Gem: Gemcitabin; Vin: Vinorelbine; Car: Carboplatin; Pac: Paclitaxel; Cis: Cisplatin; Doc: Docetaxel

42–84 év) az M-VAC-kal vagy a CMV-vel szemben. A betegek 4 cikluson keresztül, minden 3 hétben az 1. és a 8. napokon 1000 mg/m² gemcitabint plusz 25 mg/m² vinorelbint kaptak. Eddig tíz olyan beteget értékelték ki, akiknél a Karnofsky-féle teljesítményképesség mediánja 80 pont volt (eloszlásterjedelme 60–90 pont). Négy betegnél PR-t, kettőnél SD-t észleltek. A kezelési forma jól tolerálható volt, két betegnél 3. fokú neutropeniát, 3. fokú thrombocytopeniát és anaemiát pedig egy-egy betegnél jegyeztek fel. 4. fokú toxicitásokat nem észleltek.

Egy másik lehetséges alternatíva a gemcitabin és a taxánok kombinációja. Egy ilyen, gemcitabin + paclitaxel kombinációt alkalmazó, II. fázisú vizsgálatból (13) publikált adatok kezelhető toxicitás mellett figyelemreméltó eredményt mutattak. Korábban M-VAC kezelést kapó betegeknek kéthetente 2500–3000 mg/m² gemcitabint és 150 mg/m² paclitaxelt adtak. A 24 beválasztott beteg életkorának mediánja 67 év volt (eloszlásterjedelme 54–76 év). Az RR a 21 kiértékelhető beteg esetében 62% volt, 5 (24%) teljes és 8 (38%) részleges remisszióval. A remisszió időtartamának mediánja 6 hónap felett volt (range 2–27+ hónap). 3–4. fokú neutropeniát 8 betegnél (37%), 3–4. fokú neurotoxicitást pedig 1 betegnél (5%) figyeltek meg. 4. fokú thrombocytopenia nem alakult ki.

A húgyhólyagrak elsősorban az idősebbek megbetegedése. Közülük a vesefunkció károsodásában szenvedők nem képesek a teljes dózisú kemoterápiát vagy a cisplatin-alapú kemoterápiát tolerálni. A nemzetközi irodalom őket „unfit” betegeknek nevezi. Számukra fontos a kevésbé toxikus kezelési formák kifejlesztése, melyekre az agresszív kemoterápiához jobban alkalmazkodó („fit”) betegeknek is szükségük van.

A gemcitabin + paclitaxel +/- cisplatin „fit” vagy gemcitabin + paclitaxel +/- carboplatin kezelési formákat „unfit” (rossz performance státusú, ledált vesefunkciójú) betegek számára fejlesztették ki. Egy ilyen, Bellmunt és munkatársai által végzett vizsgálat (16) során 21 naponta 1000 mg/m² gemcitabint és 80 mg/m² paclitaxelt alkalmaztak, mindkettőt az 1. és a 8. napon adták be, plusz 70 mg/m² cisplatin adtak be az 1. napon.

Összesen 58 kiértékelhető beteget elemeztek retrospektív módon; ezeknél az életkor mediánja 63 év (range 36–77 év), az ECOG performance status pedig 1 volt (range 0–2). Az RR 77%, a CR 27%-os volt. A 19,2 hónapos követési idő alatt a túlélés mediánja 10,8 hónap. A 3–4. fokú toxicitások a következők voltak: granulocytopenia a betegek 38%-ánál, thrombocytopenia 22%-nál, anaemia 13,5%-nál, infekció 11%-nál, valamint lázzal járó neutropenia a betegek 11%-ánál. 2. fokú asthenia a betegek 51%-ánál fordult elő.

Jelenleg számos vizsgálat fut húgyhólyagrakos betegeken újabb gyógyszerekkel (Herceptin, EGFR-TK inhibitorok, farnesiltranszferáz-inhibitorok, angiogenezis-gátlók, stb.) leginkább kombinációk formájában, de ezek áttörő eredményei még váratnak magukra.

Következtetések

Közel két évtizeden keresztül az előrehaladott és metasztatikus húgyhólyagrákban az M-VAC kombináció volt a leggyakrabban alkalmazott kezelés, amit „gold standard”-nak tartottak. Az 1990-es években olyan új vegyületek, mint a gemcitabin és a taxánok enyhe toxicitási profilok mellett biztató hatásosságot mutattak, ezért a további kutatást ez irányba fordították. Az utóbbi három évben a húgyhólyagrák kezelésében a gemcitabin/cisplatin kombináció volt az egyik leggyakrabban vizsgált kombináció. Egy széleskörű multinacionális és multicentrikus III. fázisú, random elrendezésű vizsgálat húgyhólyagrákban bebizonyította a gemcitabin + cisplatin hatásosságát, és M-VAC-kal való egyenértékűségét, továbbá az M-VAC-kal összehasonlítva a GemCis jobb kockázat-haszon arányt mutatott. Így tehát a gemcitabin + cisplatin biztonságosabb kezelési alternatívát jelent előrehaladott és áttétes húgyhólyagrákban, és az M-VAC alternatívájának tartják. Azok, akik rossz vesefunkciójuk miatt nem részesülhetnek cisplatin-alapú kezelésben, az új vegyületek jobb toxicitási profilja teremt újabb kezelési lehetőséget.

Irodalom

1. Logothetis CJ, Dezeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 8:1050-1055, 1990
2. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 15:2564-2569, 1997
3. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 5:182-184, 1994
4. 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* 15:3394-3398, 1997
5. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3441-3445, 1997
6. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer* 34:1208-1212, 1998
7. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, et al. Single agent 2',2'-difluorodeoxycytidine in the treatment of metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Clin Ter* 150:11-15, 1999
8. Kaufman D, Stadler W, Carducci M, et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCC): Final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:(abstr 1235) 320a, 1998
9. von der Maase H, Andersen L, Crino L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 10:1461-1465, 1999
10. Moore JM, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 17:2876, 1999
11. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. 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* 18:3068-3077, 2000
12. Bruni GC, Posca T, Celiento G. Gemcitabine and Navelbine in elderly patients with bladder cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 9(Suppl 4):64, 1998
13. Perez C, Nogue M, Domenech M, et al. Gemcitabine-carboplatinum in locally advanced or metastatic bladder cancer patients with renal failure. *Eur J Cancer* 35(Suppl 2):S81, 1999
14. Marini L, Sternberg, CN, Sella A, et al. A new regimen of gemcitabine and paclitaxel in previously treated patients with advanced transitional cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:(abstr 1335) 346a, 1999
15. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al. Gemcitabine and paclitaxel in combination for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract: a trial of the Minnie Pearl Research Network. *Am Proc Soc Clin Oncol* 18:(abstr 1338) 347a, 1999
16. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares J. A phase II trial of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (TCG) in patients (pts) with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium. *Am Proc Soc Clin Oncol* 18:(abstr 1279), 332a, 1999
17. Hovey EJ, Owen CE, Shelton GB, et al. Phase I/II study of docetaxel (D), gemcitabine (G), and carboplatin (C) in poor prognosis and previously treated patients (pts) with urothelial carcinoma (UTC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:350a, (abstr 1376) 2000