

Az invazív húgyhólyagdaganatok korszerű kemoterápiás kezelése

Géczi Lajos

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

A szerző célja: az invazív húgyhólyagdaganatok korszerű gyógyszeres kezelési lehetőségeinek bemutatása. Módszere: az utóbbi három évben megjelent jelentős összefoglalók és közlemények adatainak ismertetése. Eredmények: a kezelési standard jelenleg is az M-VAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatin) és a GC (gemcitabin, cisplatin) kombinációk, melyek metasztatikus esetben a beteg túlélését növelik. A TGC (taxol, gemcitabin, cisplatin) kombináció nem hozott áttörést a daganatok gyógyszeres kezelésében. Izominfiltratív daganatoknál a neoadjuváns kezelés az átlagos és a progressziómentes túlélés javulását eredményezi. Az adjuváns kezelés a progressziómentes intervallumot javítja. A kezelés megválasztásánál fontos figyelembe venni a beteg korát, általános állapotát, kísérőbetegségeit, vesefunkciós paramétereit és a patológiai prognosztikai paramétereket. Következtetések: az új és régi gyógyszerek, valamint a molekuláris támadáspontú készítmények kombinálása további előrelépést hozhat a daganatok gyógyszeres kezelésében. *Magyar Onkológia* 51:133–138, 2007

Purpose: to identify the place and role of modern chemotherapy in invasive bladder cancer. Methods: overview of the important data of papers presented in the last three years. Results: Cisplatin-based chemotherapy with methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin (M-VAC) or gemcitabine-cisplatin (GC) is the standard treatment and prolongs survival in metastatic disease. The paclitaxel-gemcitabine-cisplatin (TGC) protocol did not change standard therapy. Neoadjuvant chemotherapy before cystectomy for T2-3 disease provides a survival benefit compared with surgery alone. Adjuvant chemotherapy is less compelling, however, it is used in case of locally advanced, extravesical and/or lymph node-positive disease. The identification of patient's risk factors helps the decision of individual treatment strategy. Conclusion: Better understanding of molecular mechanisms and carcinogenic pathways of bladder cancer and combination of old and new drugs with targeted therapy may increase the effectiveness of treatment in bladder cancer. *Géczi L. Modern chemotherapy of invasive bladder cancer. Hungarian Oncology* 51:133–138, 2007



Bevezetés

A húgyhólyagdaganat a második leggyakoribb urológiai daganat. Az invazív húgyhólyagdaganat előfordulása és halálozása az Európai Unióban 19,5/100 000/év és 7,9/100 000/év. Az Unióban évente 120000 új hólyagdaganattal, 25000 daganatos halálozással kell számolni. A betegek kb. 70%-a 65 év feletti.

A hazai adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. Gyakrabban fordul elő férfiakban, mint

nőkben (3:1). Fehér emberben gyakoribb, mint a színes bőrű populációban (2:1).

Az etiológiai faktorok között a dohányzás, phenacetin-abusus, krónikus húgyúti gyulladás, genetikai faktorok említhetők. Balkán-nephropathiában gyakoribb, a vegyi anyagokkal, festékekkel (anilin, arilamin, polivinilklorid stb.) dolgozók körében foglalkozási ártalomként említhető. A bő folyadékfogasztásnak preventív hatása van.

A betegség tünetei közé haematuria, vizeleti panaszok, húgyhólyag-irritáció, előrehaladott állapotban fájdalom, alsóvégtagi ödéma tartozik. A diagnózist endoscopos úton vett szövettani minta, vagy műtét során nyert preparátum vizsgálata adja.

A húgyvezető rendszer daganatai közt leggyakoribb az átmeneti sejtes carcinoma (90-95%),

Közlésre érkezett: 2007. június 5.

Elfogadva: 2007. június 25.

Levelezési cím: Dr. Géczi Lajos,
Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C és Klinikai
Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620, e-mail: gelajos@oncol.hu

1. táblázat.
Urotheliumtumorerőfordulása és mortalitása Magyarországon 2001-2006 között a Magyar Rákregiszter adatai alapján

ezért a közleményben ezzel a daganattal foglalkozunk. A laphámcarcinoma (3-7%), adenocarcinoma (3%) és a kissejtes carcinoma (<1%) ritkább. Egyéb szövetből kialakuló daganat; lymphoma, sarcoma, stb. ritkán fordul elő, metasztázis extrém ritka. Az urotheliumdaganatok több mint 90%-a a húgyhólyagban, kb. 8%-a a vesemedencében, míg 2% az ureterben és urethrán helyezkedik el. A daganat multifokális megbetegedés, az egész urothelium megbetegedését jelenti. A felső húgyúti daganat gyógyulása után 30-50% a valószínűsége, hogy a beteg élete folyamán a

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Esetszám	2583	2777	3042	2878	3076	3103
Ráta (100 000 férfira vonatkoztatva)						
Vesemedence	1,5	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8
Ureter	1,0	0,8	1,3	0,9	0,8	0,9
Húgyhólyag	30,1	32,5	35,0	33,3	36,5	36,3
Egyéb húgyszervek	0,4	0,4	0,6	0,4	0,7	0,1
Ráta (100 000 nőre vonatkoztatva)						
Vesemedence	1,3	1,7	1,5	1,7	1,5	1,8
Ureter	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,6
Húgyhólyag	13,2	14,0	16,1	15,0	15,6	16,1
Egyéb húgyszervek	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
Halálozás (esetszám)	891	856	910	892	818	

2. táblázat. A húgyhólyagdaganatok TNM-beosztása

Tx	a primer daganat nem ismert
T0	a primer daganat nem mutatható ki
Ta	nem invazív papillaris daganat
T1	a tumor subepithelisan terjed
T2	a tumor az izomba terjed pT2a a tumor az izomréteg kevesebb, mint belső felére terjed pT2b a tumor az izomréteg több mint felére ráterjed
T3	a tumor a perivesicalis térbe terjed pT3a mikroszkópos mértékű perivesicalis terjedés pT3b makroszkópos perivesicalis terjedés
T4	a daganat prosztatára, uterusra, vaginára, a medencére, vagy a hasfalra ráterjed pT4a a tumor a környező szervekre (prosztata, uterus, vagina) terjed pT4b a tumor a medencére vagy hasfalra terjed
Nx	nem ismert a regionális nyirokcsomók érintettsége
N0	nincs regionális nyirokcsomó-érintettség
N1	2 cm-nél nem nagyobb nyirokcsomóáttét
N2	2-5 cm nagyság közötti nyirokcsomó-érintettség
N3	5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó-manifesztáció
Mx	távoli áttét nem ismert (nem vizsgálták)
M0	nincs kimutatható távoli metasztázis
M1	igazolt távoli metasztázis jelenléte

húgyhólyagban újabb daganat alakuljon ki. Húgyhólyagtumor esetén a felső húgyútban kialakuló daganat valószínűsége 2-3%.

A diagnózis felállításának idején a húgyhólyagdaganatok 70-75%-a felületes, kb. 20%-a invazív, 5% metasztatikus megjelenésű. A carcinoma in situ (CIS) általában multiplex elhelyezkedésű, gyakran felületes tumorról társul, ilyenkor a recidíva valószínűsége nagy, 50-80%. Felületes daganat hiánya esetén is a multiplex CIS-ből invazív daganat alakul ki. A húgyhólyagdaganatok TNM-beosztását a 2. táblázatban mutatjuk be.

Legjelentősebb patológiai prognosztikai faktor a primer daganat mélységi terjedése (T), hisztopatológiai differenciáltsága (G1, G2, G3) és a nyirokcsomók érintettsége. Ha a daganat Tis vagy T1, az 5 éves túlélés 70-80%, T2-es daganatnál 40-50%, T3-T4 esetén 20-30%, regionális nyirokcsomó-érintettség esetén 0-20%.

A lokálisan előrehaladt és metasztatikus hólyagdaganatok kemoterápiás kezelése

Az átmeneti sejtes húgyhólyagdaganat kemoterápiás érzékenységét tekintve – germinális sejtes heredaganatot követően – a második legérzékenyebb urológiai daganat, melynek kezelésében az utóbbi 20 évben jelentős eredmények születtek. Több kemoterápiás szer bizonyult hatékonynak a hólyagrák kezelésében, a részleteket, a monoterápiában elért eredményeket a 3. táblázat mutatja be.

A ciszplatin-tartalmú kombinációk klinikai vizsgálata és bevezetése tovább javította a kezelés eredményeit, a monoterápiával elérhető átlagosan 4-6 hónapos túlélés 8 hónapra nőtt. Klinikai összehasonlító vizsgálatok eredményeként a klasszikus kombinációk közül (CMV, CM, CISCA/CAP) a „standard” kezelés az M-VAC kombináció lett. Randomizált vizsgálatban igazolták az M-VAC nagyobb hatékonyságát (RR: 65%) a CISCA kombinációval (RR: 46%) szemben. Az is bizonyítást nyert, hogy az M-VAC-kezelés során a dózisintenzitás fokozása nem jár a túlélés további növekedésével, a hagyományos dózis ebben a kombinációban a túlélést tekintve maximális eredményt ad. Az M-VAC-kezelés toxikus, a mellékhatások miatt az esetek kb. 25%-ában a dózis csökkentésére kényszerülünk, ami a hatékonyság csökkenését eredményezi.

Az M-VAC-kezeléssel végzett újabb vizsgálatok 40-57%-os hatékonyságot (RR), 13-19%-os teljes remissziót (CR) igazoltak, 12-13 hónapos átlagos túlélés mellett. A kezelt betegek 15-20%-a hosszú túlélő, kombinált sebészi és kemoterápiás kezeléssel elért CR esetén a betegek öt éves túlélése 40%.

A kezelés eredményességét kedvezőtlenül befolyásoló faktorok: a beteg általános állapota (PS), jelentős testsúlycsökkenés, emelkedett alkalikus foszfatáz-érték (AFP), máj-, tüdő- és csontáttétek jelenléte. A beteg túlélését a rossz PS és a visceralis áttétek jelenléte kedvezőtlenül befolyásolja. Az átlagos túlélés 0, egy, vagy két prognosztikai faktor jelenléte esetén 33, 13,4 és 9,3 hónap. A

rossz PS a toxicitás gyakoriságát és súlyosságát is növeli. Az emelkedett életkor (>70 év), a dohányzás további rizikótényező a társuló szív- és tüdőbetegségek gyakori előfordulása miatt. Szívbetegség jelenléte esetén adriamycin helyett epirubicin adása kísérhető meg (M-VEC). Beszűkült vesefunkció esetén a cisplatin a clearance-érték alapján számított (Calvert-formula) carboplatin adásával helyettesítendő. A carboplatin, metotrexát, vinblastin kombináció (CMV) hatásossága 30-40%, és 8-10 hónapos túlélést eredményez. Bár jelenleg randomizált vizsgálat nem áll rendelkezésre, valószínű, hogy a carboplatin kombináció hatékonysága kisebb a cisplatin kombináció hatékonyságánál.

A rossz általános állapotú betegek („unfit patient”) kemoterápiás kezelése nem megoldott, sokszor a tüneti kezelés („best supportive care”) eredményesebb lehet, a cél ilyenkor a beteg életminőségének javítása, annak megőrzése.

Az új kemoterápiás szerekkel végzett klinikai vizsgálatok eredményeit (monoterápia) a 4. táblázatban foglaltuk össze. A gemcitabin és paclitaxel előzetes kemoterápia után is hatékony. Az új és korábbi szerek kombinációi (kettes, hármas, négyes kombinációk, intermittáló alkalmazás) a jelenlegi klinikai kutatás ígéretes területei.

Az áttörést a metasztatikus hólyagrák kezelésében a gemcitabin, cisplatin (GC) versus M-VAC kezelést összehasonlító vizsgálat hozta. A korai, 19 hónapos átlagos betegkövetés adatai alapján igazolódott, hogy első vonalú kezelési elrendezésben a GC kombináció hatékonysága (49%) nem rosszabb, mint az M-VAC hatékonysága (46%), az átlagos túlélés (13,8 versus 14,8 hónap), a progresszióig eltelt idő (7,4 hónap) mindkét karon azonos. A kezelések mellékhatás-spektruma eltérő, a betegek az új kezelést jobban tolerálták, és a kórházban töltött napok száma szignifikánsan csökkent. Az M-VAC-kezeléshez képest a GC karon kevesebb grade 3-4 leukopeniát (71 versus 82%), lázas agranulocytosist (2 versus 14%), sepsist (1 versus 12%), grade 3-4 mucosist (1 versus 22%) és toxikus halálózást (1 versus 3%) észleltek. Az anaemia és thrombopenia a GC karon fordult elő nagyobb százalékban.

Több mint 5 éves betegkövetési adatok értékelésekor az átlagos túlélés 15,3 versus 14 hónap, az 5 éves túlélés 15,3% versus 13% volt. Viscerális metasztatizis nélkül az átlagos túlélés 18,4 versus 10,3 hónap, az 5 éves túlélés 20,9% versus 6,8% volt. Ha a beteg Karnofsky-értéke 70%-nál jobb volt, a túlélés 16 hónap, rosszabb érték esetén 8,3 hónap volt.

M-VAC-kezelést követő relapsusban gemcitabin adása jöhet szóba, 6 hónapnál hosszabb betegségmentes idő esetén cisplatinnal kiegészítve. GC-kezelést követő relapsusban az M-VAC-kezelés lehet hatékony.

A kezelés eredményeinek további javítására az EORTC a GC kombinációt a taxol, gemcitabin, cisplatin (TGC) kezeléssel hasonlította össze. Az EORTC vizsgálat korai eredményeit a 2007. évi ASCO-n ismertették. Fázis III vizsgálatba 627, lokálisan előrehaladt vagy metasztatikus húgyúti

daganatos beteget vontak be. A vizsgálatot megelőző fázis I és II vizsgálatok alapján úgy tervezték, hogy 4 hónapos túléléskülönbséget tudjanak kimutatni a standard és vizsgálati kar között. A beválasztási kritérium jó performance status (0-1 WHO skála), és megfelelő vesefunkció (glomerularis filtrációs ráta legalább 60 ml/min) paraméter volt. A betegek átlagos életkora 61 év volt. A primer tumor kiindulási helye 80%-ban a húgyhólyagba lokalizálódott, 20%-ban lokálisan kiterjedt, 80%-ban metasztatikus betegséget észleltek. A betegek közel felének visceralis metasztatizisa volt. A kísérleti karon három hetes ciklusokban alkalmaztak az 1. és 8. napon paclitaxel (80 mg/m²), az 1. napon cisplatin (70 mg/m²), az 1. és 8. napon gemcitabin (1000 mg/m²) triplet kombinációt a standard duplex, gemcitabin (1000 mg/m², 1, 8, 15. nap) és cisplatin (70 mg/m², a 2. napon) kombinációval (4 hetes ciklusintervallum) szemben. A két vizsgálati csoport a jelentős klinikai paraméterek tekintetében kiegyensúlyo-

3. táblázat.

A hagyományos kemoterápiás szerek és hatékonyságuk húgyhólyagdaganatokban (transitocellularis carcinoma)

Kemoterápiás szer	Betegszám	Komplett és részleges hatás (RR) % (CI 95%)
Metotrexát	236	29 (23-35)
Cisplatin	578	30 (26-35)
Adriamycin	269	19 (14-24)
Vinblastin	42	14 (3-25)
Cyclophosphamid	26	8 (0-10)
Ifosfamid	47	21 (9-33)
Epirubicin	33	15 (3-27)
Carboplatin	174	13 (8-18)
Mitomycin C	42	13 (3-23)
5-Fluouracil	75	35 (24-46)
Gallium-nitrát	66	17 (8-26)

4. táblázat. Új kemoterápiás szerek és hatékonyságuk húgyhólyagdaganatokban

Kemoterápiás szer	Betegszám	Előző kemoterápia	Hatás (RR) %
Piritrexim	29	nem	38
	17	igen	18
Paclitaxel	26	nem	42
	14	igen	7
	30	igen	7
Docetaxel	30	nem	38
	30	igen	13
Gemcitabin	38	nem	29
	15	igen	27
	31	igen	23
	24	igen	29
Alimta	22	nem	33
Trimetrexat	51	nem	17
Lobaplatin	22	nem	12
Topotecan	46	nem	10

zott volt. A hármas kombinációval 2,9 hónapos átlagos túlélésjavulást mutattak ki, mely a standard kombinációhoz képest nem szignifikáns. A triplet karon a hatékonyság (ORR) 57%, a standard karon 46% ($p=0,002$), a komplett remisszió (CR) 15% versus 10% volt. Az átlagos túlélés 15,7 hónap versus 12,8 hónap, a progressziómentes túlélés 8,8 versus 7,7 hónap a kísérleti kombináció javára. A betegcsoportok értékelése során a túlélésnövekedés a jó prognózisú csoportban volt jelentős, mikor a primer tumor kiindulása a húgyhólyagban volt, és a betegnek nem vagy csak egy rossz prognosztikai faktora (visceralis metasztázis, performance státus <1) volt. A betegek 58%-a és 44%-a kapta meg a teljes 6 ciklusú kezelést a vizsgálati és standard karon. A CTC grade $\frac{3}{4}$ lázas neutropenia 12,5% és 3,8%, a kolóniastimuláló faktor alkalmazása 17% és 11% volt a triplex versus duplex karon. A gemcitabin, ciszplatin kombinációnál a thrombopenia és a vérzés volt gyakoribb (11% és 7%). A vizsgálat értékelésekor megállapították, hogy nem született új kezelési standard, a hólyagdaganatokban az elfogadott kezelés továbbra is az M-VAC és ciszplatin, gemcitabin kombináció maradt.

A rossz általános állapotú betegek első vonalú kezelésében carboplatin, gemcitabin és CMV (carboplatin) összehasonlító vizsgálat folyik (EORTC trial).

A húgyhólyagdaganatok neoadjuváns kezelése

A neoadjuváns kezelés célja kettős: I. a beteg túlélésének növelése mikrometasztázisok jelenléte esetén, II. a húgyhólyag megtartása. Neoadjuváns kezelésre az operábilis, T2, T3, T4a tumoros beteg lehet alkalmas. Mivel cystectomy előtt patológiai staging nem történik, a betegek egy része feleslegesen kap neoadjuváns kemoterápiát. Kemoterápiát követő cystectomy esetén a kezelés hatása jól mérhető, a jól reagáló betegek közül várható a hosszú távú túlélők csoportja.

I. A Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) vizsgálatában 111 T2-4 N0 M0 beteget M-VAC neoadjuváns kemoterápiával kezeltek. A multivariációs elemzés során a túlélés tekintetében a kemoterápia előtti klinikai és a cystectomyt követő patológiai stádium, valamint a p53-expresszió bizonyult független prognosztikai faktornak. Húgyhólyagon túl terjedő elváltozás esetén a downstaging és a túlélés között találtak összefüggést (5 éves túlélés 54% downstaging-nél és 12% downstaging nélkül).

A spanyol neoadjuváns ciszplatin vizsgálatban 122 betegen (T2-4a, NX-2, M0) a ciszplatin monoterápia, cystectomy, és cystectomy első vonalú kezelést hasonlították össze. Átlagos 78 hónapos betegkövetés után a két kar között a túlélésben nem volt különbség (37,3% versus 35,5%). A kezelésre reagálók túlélése (62,5%) szignifikánsan jobb volt ($p=0,0142$), mint a nem reagáló betegeké (26,3%).

A norvég neoadjuváns I. vizsgálatba 325 beteget választottak be (T1, grade 3, T2-4a, NX, M0).

A betegeket az egyik karon cystectomiával és rövid sugárkezeléssel, a másik karon még 2 széria ciszplatin, doxorubicin neoadjuváns kezeléssel kiegészítve kezelték. A két betegcsoportban a túlélés hasonló volt (51% versus 59%). Az 5 éves túlélés T3-4 betegcsoport esetén jobb volt a kemoterápiát kapott csoportban (52% versus 37%, $p=0,03$), mint a kezelést nem kapott betegeknél.

A norvég II. vizsgálatba 317 beteget vontak be (T2-4a, NX, M0) és ciszplatin, metotrexát neoadjuváns kombinált kezelést alkalmaztak. Az öt éves túlélés hasonló volt a cystectomy és a neoadjuváns kezelés (53%) versus cystectomy (46%) csoportokban $p=0,2375$). Patológiai CR 26,4% volt a kemoterápiás és 11,5% a kontroll csoportban ($p=0,001$).

Az eddigi legnagyobb betegszámmal (976 beteg) végzett neoadjuváns klinikai vizsgálatban a lokális kezelést 3 széria CMV neoadjuváns kezeléssel kombinálták. A betegek primer daganata T2 grade 3, T3 vagy T4a volt. A betegek 5,5%-ában észlelték túlélésjavulást a kemoterápiát kapott csoport javára ($p=0,075$). Az átlagos túlélés 44 versus 37,5 hónap, a 3 éves betegségmentes túlélés 46% versus 39% ($p=0,019$) volt. Hosszabb, 7 éves átlagos betegkövetés után a kemoterápiával előkezelt betegek túlélése elérte a szignifikáns szintet ($p<0,05$). Neoadjuváns kezelés után a cystectomiás anyagban a pCR 32,5% volt. A kemoterápiával kapcsolatos mortalitás 1% volt, és a kezelés nem növelte a perioperatív morbiditást.

M-VAC-kezeléssel végzett kisebb betegszámmal (307 beteg) vizsgálatban muscularisan invazív és lokálisan kiterjedt húgyhólyagdaganatban 3 széria neoadjuváns kezelést alkalmaztak. Az 5 éves túlélés 57% volt a neoadjuváns, és 43% a kontroll karon ($p=0,06$). Az átlagos túlélés 77 versus 46 hónap volt a kemoterápia javára. A túlélésnövekedés a pCR-nél volt arányos a csoportokban, az 5 éves túlélés pCR esetén 85% volt. Cystectomy után a pCR 38% versus 15% volt, a kemoterápia nem növelte a perioperatív komplikációkat, kezeléssel kapcsolatos életet veszélyeztető toxicitás, halál nem fordult elő.

Az eredmények meta-analízise során 11 vizsgálat 3005 betegének adatait dolgozták fel. A ciszplatin-alapú kemoterápia szignifikánsan emelte a betegek 5 éves túlélését (50% versus 45%, $p=0,003$) a lokális kontrollhoz képest. Kombinált kezelés a betegségmentes túlélést is megnövelte ($p=0,012$). A kombinációs kezelés mind a túlélés ($p=0,044$), mind a betegségmentes túlélés tekintetében ($p=0,046$) jobbnak bizonyult a ciszplatin-monoterápiával szemben.

A vizsgálatok alapján T2-3 daganat esetén a cystectomy előtt, ciszplatin-kezelésre alkalmas betegcsoportban neoadjuváns ciszplatin-alapú kombinált kemoterápia adása indokolt.

II. A neoadjuváns kemoterápia és húgyhólyagmegtartás lehetőségét T2-3 N0 M0 daganatban a MSKCC 111 beteg bevonásával vizsgálta. M-VAC-kezelést követő transurethralis (TUR) resectio után a primer daganat helyén 60 (54%) betegben patológiai CR-t észleltek. A 60 betegből 28 esetben betegkövetést, 15 esetben részleges cys-

tectomiát, és 17 betegnél radicalis cystectomiát alkalmaztak. Tíz éves átlagos betegkövetés után a hólyagmegtartásos betegek (43 eset) közül 32 élt (74%), ebből 25 esetben megtartott jó hólyagfunkcióval (58%). A 43 betegből 24-nél (56%) alakult ki recidíva, 13 (30%) invazív, 11 (26%) felületes daganat formájában.

Egy hasonló elrendezésű olasz vizsgálatba 104 beteget (T2-4, N0, M0) vontak be és 3 M-VAC neoadjuváns kemoterápia után TUR-t alkalmaztak. A 101 értékelhető betegnél a kemoterápia utáni TUR eredménye 49%-ban pCR volt. A kemoterápia után 52 betegnél TUR és betegkövetés, 13 esetben részleges cystectomia, 39 betegnél radicalis cystectomia történt. Az 5 éves túlélés a kemoterápia utáni CR és felületes reziduális daganatos betegcsoportban 69%, a muscularisan invazív reziduális daganatos betegcsoportban 26% volt.

A kemoterápia, TUR és betegkövetés csoportban 31 (60%) beteg élt több mint 56 hónapos megfigyelést követően, 23 (44%) megtartott hólyagműködéssel. A részleges cystectomia után 4 (31%) élt több mint 88 hónapos, a radicalis cystectomia után 38% élt 45 hónapos betegkövetés után. A szerzők megállapították, hogy válogatott esetekben a húgyhólyag megtartása kemoterápiára adott jó válasz esetén lehetséges.

A Harvard neoadjuváns közleményben T2-4a daganatban TUR után a hólyagmegtartás lehetőségét, a kemoradioterápia lehetőségét vizsgálták. 106 beteg két széria CMV-kezelést majd kemoradioterápiát (sugárkezelést, 4000 cGy, és két ciklus konkurens cisplatin-kezelést 3 hetente) kapott. Perzisztáló daganat esetén cystectomiát alkalmaztak, CR esetén még egy széria radiokemoterápia (2480 cGy és cisplatin) következett. Az 5 éves átlagos és betegségmentes túlélés 52% és 60%, az 5 éves átlagos túlélés megtartott hólyagfunkcióval 43% volt. A hydronephrosis rossz prognosztikai jel, jelenléte rosszabb kimenetellel járt.

Az erlangeni neoadjuváns vizsgálatban 126 beteg sugárkezelést, 289 beteg kemoradioterápiát kapott. CR esetén szoros kontrollt, maradék daganatnál cystectomiát alkalmaztak. A CR aránya 72% volt. A 10 éves betegségmentes túlélés 31% és 42%, a hosszú távú túlélők aránya CR és hólyagmegtartás esetén több mint 80% volt. A kemoradioterápia hatékonyabbnak bizonyult, a CR sugárkezelés, sugárkezelés és carboplatin, sugárkezelés és cisplatin, sugárkezelés és 5-fluorouracil, cisplatin kombinációk esetén 61%, 66%, 82% és 87% volt.

A húgyhólyagdaganatok adjuváns kezelése

A radicalis cystectomia a kezelési standard muscularis invázióval járó húgyhólyagdaganat esetén. A beavatkozás után a betegek több mint felében 2 éven belül áttét alakul ki. A betegek többségében távoli áttétek jelentkeznek, a helyi relapsus aránya a kismedencében kb. 30%. Kiegészítő kemoterápiát gyakran adnak pT3-4 és/vagy pN+, M0 stádiumban, a recidíva megjelenésének késleltetésére és a túlélés növelésére.

Az eddig közölt kevés számú randomizált vizsgálat nem igazolta az adjuváns kezelés előnyös hatását a betegek túlélésére, a progressziómentes túlélés javulását azonban több vizsgálat kimutatta.

Az M.D. Anderson Cancer Center retrospektív vizsgálatában 71 nagy rizikójú (extravesicalisan kiterjedt, kismedencei visceralis invázió, nyirokcsomó-metasztázis, lymphovascularis invázió) hólyagdaganatos beteg cystectomiája után adjuváns CISCA-kezelést alkalmaztak, és 61 hasonló, kezelést nem kapott beteg adataival hasonlították össze. E kis betegszámú, retrospektív vizsgálatban 118 hetes követés után a túlélés 70% versus 37% volt az adjuváns kezelést kapó betegek javára ($p=0,00012$). Ez a vizsgálat szolgált alapjául annak a feltételezésnek, hogy az adjuváns kezelés javíthatja a cystectomián átesett rossz prognózisú betegek túlélését.

A Southern California-i Egyetem randomizált, prospektív adjuváns vizsgálatában cystectomia után 91 beteget (muscularisan invazív, nyirokcsomó-pozitív) választották be szoros követés, illetve adjuváns kemoterápiás csoportokba. Az alkalmazott kemoterápia számos CISCA-szerű és cisplatin monoterápia váltakozásából állt, in vitro érzékenységi vizsgálat alapján. A 3 éves progressziómentes túlélés szignifikánsan jobb volt, 70% versus 46% ($p=0,01$) a kezelést kapott csoportban. A cystectomia után alkalmazott adjuváns kemoterápia után az átlagos túlélés 4,3, a kontroll csoportban 2,4 év volt ($p=0,0062$). A három éves túlélés az adjuváns kezelés után (66%) statisztikailag nem volt jobb (50%), mint a kezelést nem kapott csoportban ($p=0,09$). Az 5 éves átlagos túlélésben sem találtak már különbséget, a két túlélési görbe metszette egymást.

A német adjuváns kemoterápiás vizsgálatba cystectomiát követően szövettanilag igazolt extravesicalis és/vagy nyirokcsomó-pozitív betegeket választottak be. A vizsgálatba 100 beteget kívántak beválasztani, de a köztes értékelés 49 beteg bevonása után a progressziómentes túlélés (PFS) jelentős növekedését észlelte ($p=0,004$), és a betegek további beválasztását leállították. A vizsgálatban 3 széria M-VAC-, vagy 3 M-VEC-kezelést alkalmaztak. A vizsgálat későbbi értékelése a progressziómentes túlélés jelentős növekedését mutatta, a túlélés megítélésére nem volt alkalmas.

A svájci adjuváns klinikai vizsgálat 77 betegen a nagy dózisu cisplatin-monoterápiát szoros betegkövetéssel hasonlította össze. Az 5 éves átlagos túlélés hasonló, 54% és 57% volt. A cisplatint kapott 37 betegből 7 visszautasította a kezelést, 9 esetben dózisredukció volt szükséges.

A Stanford adjuváns kemoterápiás vizsgálatban 4 széria CMV adjuváns kezelést alkalmaztak. A betegek 62 hónapos követése után a PFS (37 versus 12 hónap) szignifikánsan jobb volt a kontroll csoporthoz képest ($p=0,01$), az átlagos túlélésben nem volt jelentős eltérés ($p=0,32$).

A német adjuváns multicentrikus vizsgálatban (German AUO-AB 5/95) 3 széria cisplatin-, metotrexát-, vagy M-VEC-kezelést követően 327

beteg vizsgálata után nem találtak különbséget az 5 éves PFS, a betegség-specifikus túlélés és az átlagos túlélés tekintetében. Az M-VEC-kezelés toxikusabb volt.

Összefoglalva megállapítható, hogy a kimutatható rossz prognosztikai faktor a nyirokcsomó-érintettség volt. Muscularis érintettség és pozitív nyirokcsomó esetén adjuváns kemoterápia alkalmazható a betegségmentes túlélés növelésére.

Új gyógyszeres kezelési lehetőségek

A vinflunine, ixabepilone, bortezomid, lapatinib, satraplatin hólyagdaganatban már vizsgált és ígéretes szerek. Az Alimta fázis II vizsgálatban 52%-os hatékonyságot, 36%-os progressziómentes állapotot eredményezett, elfogadható toxicitás mellett. A régi szerek közül a paclitaxel, ifosfamid, cisplatin (TIP), a taxán, cisplatin, a taxán metotrexát, ifosfamid, a gemcitabin, paclitaxel kombinációt vizsgálták. Az angiogenezist gátló, VEGF-ellenes antitest (bevacizumab), a tirozinkináz-receptorokra ható (sunitinib, sorafenib), az epidermális növekedési faktor-receptoron (EGFR, HER-2/neu) ható célzott kezelés új terápiás támadáspontot jelent. Átmeneti sejtes daganatban a HER-2/neu 53%-ban expresszált. Fázis II vizsgálatban a trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, gemcitabin kombináció hatékonysága 77% volt, 15,5 hónap átlagos és 8,5 hónap progressziómen-

tes túléléssel. A toxicitás viszont jelentős (grade 3-4 neutropenia 60%, thrombopenia 60%, kardiotoxicitás 4,5%) volt. A gemcitabin, cisplatin +/- bevacizumab kombináció további tervezett vizsgálat, melyben a hagyományos kemoterápiás kezelést új támadáspontú szerrel kombinálják.

Irodalom

1. Aude F, Droz JP. Chemotherapy practice and perspectives in invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 6:1473-1482, 2006
2. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy EORTC30987/Intergroup study. *J Clin Oncol* (Suppl 25)18:965S, No. LBA5030, 2007
3. Garcia JA, Drecier R. Systemic chemotherapy for advanced bladder cancer: update and controversies. *J Clin Oncol* 24:5545-5551, 2006
4. Invasive bladder cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 18(Suppl. 2): ii39-ii39, 2007
5. Sonpavde G, Hutson ET, Berry RW. Systemic chemotherapy for urethelial cancer. *Genitourin Cancer* 5:34-42, 2006
6. von der Maase H, Sengelov H, Roberts JT, et al. Long-term survival results of randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23:4602-4608, 2005