

A platinaalapú kemoterápia szerepe a húgyhólyagrak kezelésében – az elmúlt 10 év klinikai tapasztalatainak feldolgozása

Módos Orsolya dr.¹, Bozsaki Ákos¹, Nagy Cintia¹, Nagy Nikolett¹, Csizmarik Anita¹, Keresztes Dávid¹, Oláh Csilla¹, Váradi Melinda¹, Horváth András dr.¹, Szendrői Attila dr.¹, Szűcs Miklós dr.¹, Keszthelyi Attila dr.¹, Nyirády Péter dr.¹, Szarvas Tibor dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem ÁOK, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.);

²Duisburg-Essen Egyetem, Urológiai Klinika, Essen

Levelezési cím:
Dr. Módos Orsolya
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail:
modosorsolya@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az invazív húgyhólyagdaganat disszeminációjának megállítására első vonalban a platinaalapú kemoterápia áll rendelkezésünkre. Ez a kezelés azonban csupán a betegek körülbelül felében bizonyul hatékonynak. Jelen vizsgálataink célja az volt, hogy Intézetünkben a kemoterápiával kezelt hólyagrakos betegek klinikopatológiai adatait feltérképezve információt nyerjünk arról, hogy azok hatással vannak-e a platinaalapú kezelés hatékonyságára, illetve a betegség kimenetelére.

Betegek és módszerek: A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2007 és 2017 között platinaalapú kemoterápiával kezelt hólyagrakos betegek adatait gyűjtöttük össze. Összefüggéseket kerestünk a klinikai paraméterek és a betegek progressziómentes és teljes túlélése között.

Eredmények: Összesen 135 beteg adatait dolgoztuk fel, akik között 97 férfi (72%) és 38 nő (28%) szerepelt. A medián életkor a kezelés megkezdésekor 63 év volt (40–82). A kemoterápia indikációja szerint három csoportot különböztettünk meg: 1) Adjuváns kezelésben részesültek azok a betegek, akik a cystectomy szövettani eredménye szerint lokálisan előrehaladott lelettel ($n=42/135$; 31,1%) és/vagy nyirokcsomó-áttéttel ($n=19/135$; 14,1%) vagy mindkettővel ($n=28/135$; 20,7%) rendelkeztek. 2) Induktív kezelésben részesültek, akiknek a tumora a cystectomy után progrediált (lokális recidíva $n=5/135$; 3,7%, távoli szervi metasztázis $n=7/135$; 5,2%, és nyirokcsomóáttét $n=1/135$; 0,8%). 3) Palliatív kezelésben részesültek azok a betegek, akiknél radikális sebészeti kezelésre nem volt lehetőség ($n=33/135$; 24,4%).

Az induktív kezelésben részesülők tumora a cystectomy után progrediált (lokális recidíva $n=5/135$; 3,7%, távoli szervi metasztázis $n=7/135$; 5,2%, és nyirokcsomóáttét $n=1/135$;

Platinum-based chemotherapy in urinary bladder cancer – 10 years clinical experiences

SUMMARY

Objective: Cisplatin-based chemotherapy is the first-line treatment for locally advanced and metastatic bladder cancer. Novel checkpoint inhibitor therapies are approaching and are currently approved for second-line treatment. In this retrospective study, we report our 10-years single institution experiences with cisplatin-based chemotherapy.

Patients and methods: We collected clinicopathological and follow-up data of bladder cancer patients treated with platinum-based chemotherapy in our clinic between 2007 and 2017. Correlations between clinicopathological and follow-up data have been evaluated and compared to those published in the literature.

Results: Our internal database search identified 135 bladder cancer patients with sufficient data who received cisplatin-based chemotherapy. Of these patients 97 were men (72%) and 38 were women (28%). At the time of diagnosis, the median age was 63 years (40–82 years). We grouped patients based on the indication of chemotherapy: 1) Adjuvant chemotherapy was performed in patients with locally advanced (pT3/T4, N0; $n=42/135$; 31.1%) and/or with lymph node metastatic cases (pT1/T2, N+, $n=19/135$; 14.1% or pT3/pT4 and N+, $n=28/135$; 20,7%). 2) Induction chemotherapy was performed in those patients who had tumor progression after surgical treatment (local recurrence $n=5/135$; 3.7%, distant organ metastases $n=7/135$; 5.2% and distant lymph node metastases $n=1/135$; 0.8%). 3) Patients who were unfit for radical cystectomy received palliative chemotherapy ($n=33/135$; 24.4%).

0,8%). Palliatív kezelés esetén radikális sebészi kezelésre nem volt lehetőség ($n=33/135$; 24,4%). Eredményeink alapján az indukzív terápiában részesülők túlélése volt a legkedvezőtlenebb ($p<0,001$). A nyirokcsomóáttét meglehetősen szignifikánsan jobb prognózissal járt együtt ($p=0,036$). A cukorbetegség szignifikáns rizikófaktornak bizonyult a túlélés tekintetében ($p=0,027$). A kezelés alatt radiológiai progressziót nem mutató páciensek szignifikánsan tovább éltek ($p=0,047$).

Következtetések: Eredményeink alapján a kemoterápia indikációja, a progresszió típusa, valamint a cukorbetegség lényegesen befolyásolhatja a platinaalapú kezelésnek alávetett betegek túlélését. E klinikai paraméterek mellett a tumorok molekuláris sajátosságait is figyelembe vevő predikciós módszerekre lenne szükség a terápiás döntések hatékonyságának javítása érdekében.

KULCSSZAVAK

HÚGYHÓLYAGRÁK, PLATINAALAPÚ KEMOTERÁPIA, RADIOLOGIAI VÁLASZ, TÚLÉLÉS

Patients who received induction chemotherapy had the most unfavourable survival ($p<0.001$). In the induction chemotherapy group patients with lymph node metastasis had a significant better prognosis compared to those with local recurrence or distant metastasis ($p=0.036$). Diabetes mellitus proved to be a significant risk factor for patients' survival ($p=0.027$). Patients who showed a radiographic response to chemotherapy had a significant better survival ($p=0.047$).

Conclusions: Our analysis demonstrated that the indication of chemotherapy, the progression site and diabetes mellitus have a significant impact on survival of platinum-treated bladder cancer patients. Therapy predictive models for cisplatin-based chemotherapy implementing molecular features of bladder cancer are needed to improve therapeutic decision making.

KEYWORDS

BLADDER CANCER, PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY, RADIOGRAPHIC RESPONSE, SURVIVAL

Bevezetés

A húgyhólyag rosszindulatú daganatát – elkülönítve a prosztata-daganattól – először a 19. században diagnosztizálták külön entitásként (1). A húgyhólyagdaganatok körülbelül negyede már a diagnózis pillanatában izominvazív, vagy a betegség progressziója következtében válik azzá (2). Az izominvazív hólyagdaganatok gyakran multimodális kezelést igényelnek, amelynek részét képezi a lokális kezelésen túl a szisztémás kezelés is. Az első kemoterápiás szerek felfedezéséhez a történelem egyik legmegrázóbb eseménye, a II. világháború vezetett, amely alatt a Yale Egyetem Professzorai, *Alfred Gilman* és *Louis Goodman* felfedezte a vegyi fegyverként használt nitrogén-mustár daganattellenes hatását (1946). Nem sokkal később *Faber* már az MVAC (metotrexát, vinblasztin, doxorubicin, ciszplatin) kombinált kezelés egyik alkotóeleméről, a folsav-antagonista metotrexátról tett közzé ígéretes eredményeket (1948). Közel 10 évvel később, 1960-ban az MVAC egy másik alkotó eleme, a vinca-alkaloidok közé tartozó doxorubicin daganattellenes hatását írta le *Eli Lilly* (3). Az első kemoterápiás szereket elsősorban hematológiai betegségek kezelésére alkalmazták, az MVAC-kezelés csupán 1985 után terjedt el a hólyagrák adjuváns kezelésében. A hólyagrák szisztémás kezelésében igazi áttörésnek számított a ciszplatin megjelenése. A ciszplatint először *M. Peyrone* szintetizálta 1844-ben, a tudományos érdeklődés fókuszába azonban csak 1960-ban került, amelynek eredményeképpen 1978-ban az FDA jóváhagyta alkalmazását a daganattellenes terápiában (4). A következő újdonságot már a 2000-es évek hozták, amikor az MVAC-kezeléssel azonos eredményességű, kedvezőbb toxicitású gemcitabin-ciszplatin

(GC) kombinált kemoterápia alkalmazása terjedt el az előrehaladott vagy áttétes betegek kezelésében.

Az izominvazív hólyagdaganatok neoadjuváns kezelése szintén a 2000-es években került előtérbe. A neoadjuváns kezelés a következő előnyöket hozhatja magával: a kezelés következtében a daganat stádiuma csökkenhet (downstaging) – amely a műtét elvégzését teheti lehetővé –, lehetőséget ad különböző kemoterápiás szerekre való in vivo érzékenységek megítélésére, továbbá a neoadjuváns kezelésre való érzékenység egy fontos prognosztikai faktor (5). Ellene szól azonban, hogy alkalmazása a radikális műtét elvégzését körülbelül három hónappal tolja el, ami olyan betegeknél, akik nem reagálnak a neoadjuváns kemoterápiára, jelentős idővesztést jelent. A ciszplatinalapú neoadjuváns kezelés az Európai Urológus Társaság irányelveinek ajánlása ellenére még mindig csak alacsony arányban választott kezelési forma hazánkban.

Az MVAC neoadjuváns kezelés előnyeit és toxicitását az INT-0800 tanulmány foglalta össze, amely 307, pT2-pT4 stádiumú hólyagrákos beteget osztott véletlenszerűen 2 csoportba. Az egyik csoportban a páciensek 3 ciklus MVAC, majd sebészi kezelésben részesültek, a másik csoport betegein kizárólag radikális cystectomiát végeztek. A tanulmány szignifikánsan nagyobb teljes patológiai választ és kedvezőbb túlélést talált az MVAC-cal kezelt betegcsoportban a csak sebészileg kezelt csoporthoz képest. A kezeléssel összefüggésben azonban magas arányban észleltek súlyos hematológiai (57%) és gasztrointesztinális (16%) mellékhatásokat (6). Egy másik tanulmány, az EORT 30894 közel 1000 lokálisan előrehaladott hólyagrákos beteget vizsgált, akik egy része 3 ciklus CMV (ciszplatin, metotrexát, vinblastin) neoadjuváns kezelésben, míg másik része se-

bézi vagy teljes dózisz sugárterápiában részesült. Nyolc év betegkövetés után statisztikailag szignifikáns haszon mutatkozott a teljes túlélésben a neoadjuváns kezelés javára (5). Egy további tanulmány az MVAC- és a GC-kezelés hatékonyságát 405 beteg bevonásával hasonlította össze. A vizsgálat során a kétféle kombinált kezelés közel azonos hatékonysága igazolódott: a teljes túlélés 14,0 és 15,2 hónap (GC vs. MVAC), a progressziómentes túlélés pedig 7,7, illetve 8,3 hónap volt a vizsgált betegcsoportokban (7). Bár a tanulmányok azt mutatják, hogy a két kezelés megegyező hatékonysággal rendelkezik, a GC-kezelést mégis előszeretettel alkalmazzuk az MVAC-kezeléssel szemben a kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt.

A hólyagrák ellátásában a hagyományos sebészi és kemoterápiás kezelések mellett az utóbbi időben az immunterápia is teret nyert. A modern immunterápiák leginkább az immuncheckpoint fehérjék gátlására fókuszálnak. A számos molekuláris célpont közül a hólyagrák kezelésében a PD-1 (programmed cell death protein-1), a PD-L1 (programmed death ligand-1) és a CTLA4 (citotoxic T-lymphocyte associated protein 4) kiemelten fontos. A nagyobb mennyiségben PD-L1-et kifejező hólyagdaganatok magasabb grade-del rendelkeznek, gyakoribb a tumorrecidíva és a betegek túlélése is kedvezőtlenebb (8). Az atezolizumab volt az első PD-L1-gátló monoklonális antitest, amelyet a hólyagrák kezelésében engedélyeztek. Jelenleg az atezolizumab és a pembrolizumab alkalmazható lokálisan előrehaladott vagy áttétet adó hólyagdaganat kezelésére abban az esetben, ha a daganat a ciszplatinkezelés alatt progrediált, illetve olyan betegeknél, akiknél nem alkalmazható platinaalapú kezelés. Jelenleg számos PD-1/PD-L1-gátló I/II. fázis vizsgálat alatt áll, amelyek közül a nivolumab, valamint a durvalumab is ígéretesnek tűnik (9). Az immuncheckpoint-inhibitorok szerepe a jövőben nagy valószínűséggel előtérbe fog kerülni. Számos vizsgálat eredménye azt sugallja, hogy idővel alkalmazásuk teret fog nyerni a nem-izominvazív hólyagdaganatok kezelésében is, valamint az izominvazív daganatok esetén a neoadjuváns kezelésben.

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának Uroonkológiai Centrumában először 2002-ben végeztek adjuváns MVAC-kezelést, amelyet 2008 nyarán az adjuváns GC-kezelés váltott fel. 2018 tavasza óta a platinaalapú kemoterápiás kezelés alatt progressziót mutató, illetve platinára alkalmatlan hólyagrákos betegek pedig checkpoint-inhibitor kezelésben részesülnek. Intézetünkben a kemoterápiás kezelések száma is növekvő tendenciát mutat, amely napjainkra már elérte a 20 beteg/év feletti számot. Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy az elmúlt évek eredményeit összegezve áttekintést nyújtsunk a kemoterápiával kezelt hólyagrákos betegeinkkel kapcsolatos tapasztalatainkról.

Anyag és módszer

2007. augusztus és 2017. november között a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján platinaalapú kemoterápiával kezelt hólyagrákos betegek adatait gyűjtöttük össze. Az adott időszakban 146 beteget vizsgáltunk, közülük elemzésünkbe 135 be-

teget válogattunk be. A kizárások okai között a neoadjuváns, illetve a külső intézetben történő kezelések, valamint a hiányos dokumentációk szerepeltek. A vizsgálat kezdetén kigyűjtöttük a betegek legfontosabb klinikopatológiai adatait valamint a kemoterápiával kapcsolatos adatokat, majd statisztikai elemzéseket végeztünk. Vizsgáltuk a kemoterápia indikációjának, a kemoterápia utáni progresszió típusának, a betegek társbetegségeinek, valamint a radiológiai progresszió túlélésre gyakorolt hatását. Az egyes klinikai és patológiai paraméterek valamint a betegek túlélése közötti összefüggéseket részletes statisztikai vizsgálatnak vetettük alá, amelyhez az IBM SPSS Software 20.0. verziót használtuk.

Eredmények

A betegcsoport általános jellemzése

A 135 vizsgált betegünk között 38 nő és 97 férfi szerepelt (nő: férfi \approx 1:2,6). A kezelés időpontjában a betegek átlagéletkora 63 év volt (40–82). A betegek közül 83 fő (61%) 65 éves vagy annál fiatalabb, míg 52 beteg 65 évnél idősebb volt (39%). A vizsgálatba bevont 135 beteg közül 38 fő dohányzott és ugyancsak 38 fő nem dohányzott, míg 59 beteg dohányzási szokásairól nem álltak rendelkezésünkre adatok. A korábban a dohányzásról leszokott betegeket a dohányzó csoport tagjai közé soroltuk. A daganat 5 beteg esetén pT1 (3,9%), 43 betegnél pT2 (33,9%), 47 betegnél pT3 (37%) és 32 betegnél pT4 (25,2%) stádiumot ért el. Leggyakrabban a GC-alapú kemoterápiás kezelést alkalmazzuk (109/135; 81%); ennél ritkábban fordultak elő a gemcitabin-carboplatin (17/135; 13%), valamint az MVAC (9/135; 6%) kezelések. A betegek klinikopatológiai adatait az 1. táblázat mutatja be.

A 135 beteg közül 102-nek volt nem rosszindulatú társbetegsége (76%). Magasvérnyomás-betegség 79 betegnél (59%) fordult elő, diabetes mellitus 22 fő (16%) esetén került leírásra. Szív-ér rendszeri betegség 20 betegnél (15%), míg tüdőbetegség 23 betegnél (17%) volt megfigyelhető. Egyéb urológiai betegség (pl.: benignus prosztata hiperplázia, a funkciós vese, vesekövesség) 4 beteg (3%) anamnézisében szerepelt. További társbetegség (glaukóma, psoriasis, osteoporosis, colitis ulcerosa, krónikus fertőzések) 24 betegnél (18%) fordultak elő (1. ábra).

A kemoterápia indikációja szerint három csoportot különböztettünk meg: adjuváns kezelésben részesültek azok, akik a radikális cystectomy szövettani eredménye szerint lokálisan előrehaladott lelettel (pT3/pT4, N0; n=42/135; 31,1%), nyirokcsomóáttétellel (pT1/pT2, N+, n=19/135; 14,1%) vagy mindkettővel (pT3/pT4 és N+, n=28/135; 20,7%) rendelkeztek. Induktív kezelésben részesültek, akiknek a tumora a cystectomy után progrediált (lokális recidíva n=5/135; 3,7%, távoli szervi metasztázis n=7/135; 5,2%, és nyirokcsomóáttét n=1/135; 0,8%). Palliatív kezelésben részesültek azok a betegek, akiknél radikális sebészi kezelésre nem volt lehetőség (n=33/135; 24,4%) (2. ábra).

Intézetünkben a kemoterápiában részesülő betegeink száma 2007–2012 között 48 volt, míg az azt követő 5 évben majdnem duplájára nőtt; 2013–2017 között 87 beteg részesült kemoterápiás kezelésben (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT: PLATINAALAPÚ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEINK KLINIKOPATOLÓGIAI ADATAI

Összes beteg	n(%)
Kor (medián [intervallum])	(63[40-82])
≤65	83 (61)
>65	52 (39)
Nem	
Férfi	97 (72)
Nő	38 (28)
Dohányzás	
Igen	38 (50)
Nem	38 (50)
Nem elérhető betegek	59
Stage	
T0	0 (0,0)
T1	5 (3,9)
T2	43 (33,9)
T3	47 (37)
T4	32 (25,2)
nem elérhető betegek	8
Grade	
0	0 (0)
1	1 (0,8)
2-3	130 (99,2)
nem elérhető betegek	4
Kemoterápia	
GemCis	109 (81)
GemCar	17 (13)
MVAC	9 (6)
Kemoterápia/év	
2007–2012	48
2013–2017	87

GemCis=gemcitabin+ciszplatin; GemCar=gemcitabin+carboplatin
MVAC=metotrexat+vinblastin+doxorubicin+ciszplatin

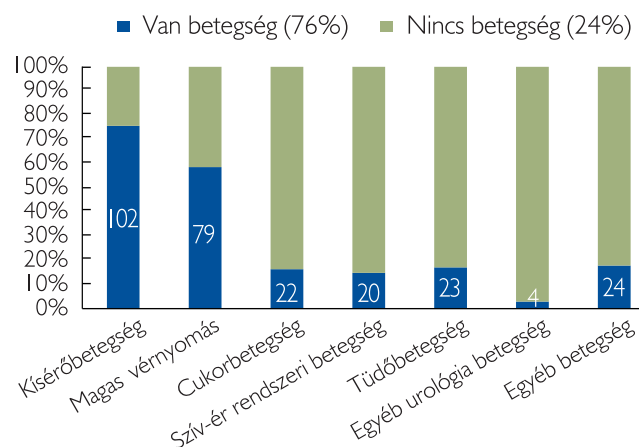
A platinaalapú kemoterápia indikációjának és a túlélés viszonyának vizsgálata

A kemoterápia indikációja szerint három csoportot különböztethetünk meg:

- adjuváns,
- indukzív és
- palliatív.

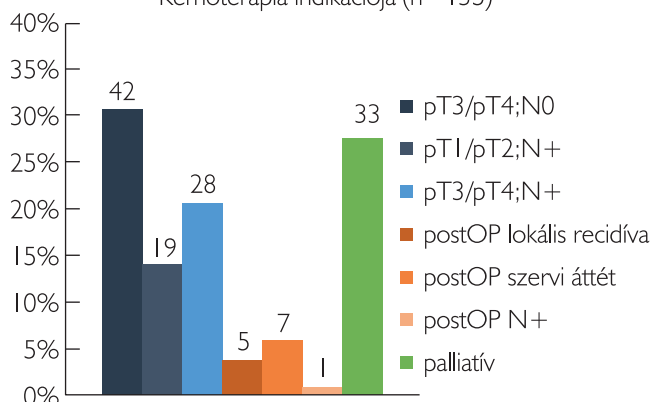
A három csoport közül az indukzív terápiában részesülők túlélése volt a legkedvezőtlenebb, ezt követte a palliatív kezelésben része-

Társbetegségek (n=135)

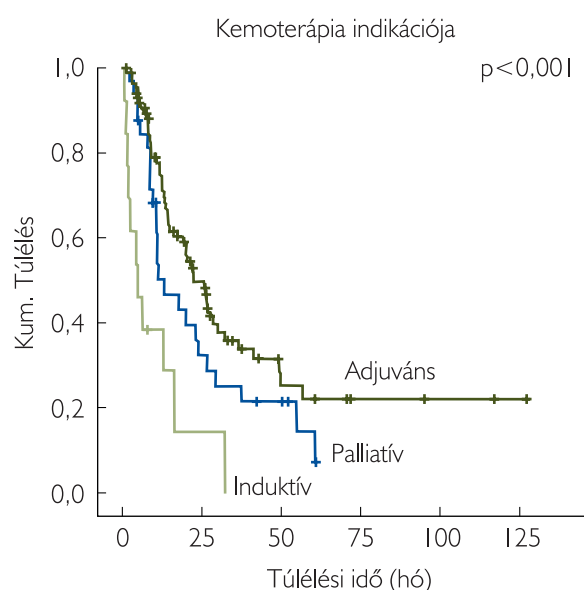


1. ÁBRA: TÁRSBETEGSÉGEK A VIZSGÁLT BETEGCSOPORTBAN

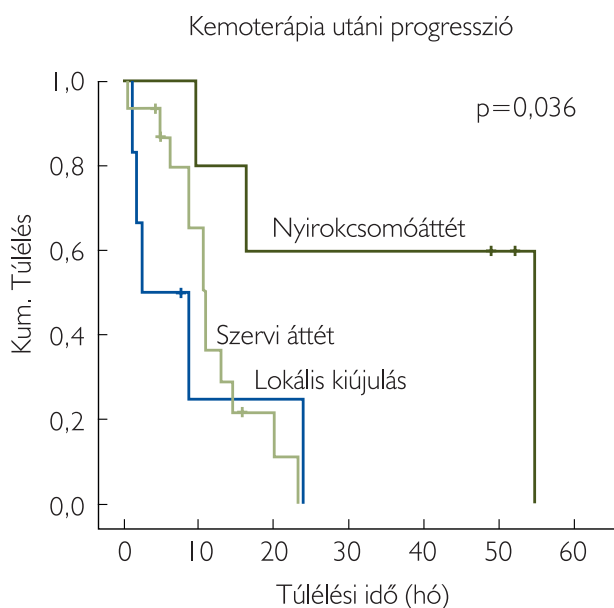
Kemoterápia indikációja (n=135)



2. ÁBRA: A KEMOTERÁPIA INDIKÁCIÓJA A VIZSGÁLT BETEGCSOPORTBAN



3. ÁBRA: A KEMOTERÁPIA INDIKÁCIÓJA ÉS A TÚLÉLÉS VISZONYA



4. ÁBRA: A KEMOTERÁPIA UTÁNI PROGRESSZIÓ TÍPUSA ÉS A TÚLÉLÉS VISZONYA

sülők csoportja, míg az adjuváns kezelést kapó betegeknél szignifikánsan jobb túlélés igazolódott ($p<0,001$). Az adjuváns kezelésben részesülők három csoportja (pT3/pT4, N+, pT3/pT4 és N+) között a túlélés tekintetében nem találtunk különbséget (3. ábra).

A platinaalapú kemoterápia utáni progresszió és a túlélés viszonyának vizsgálata

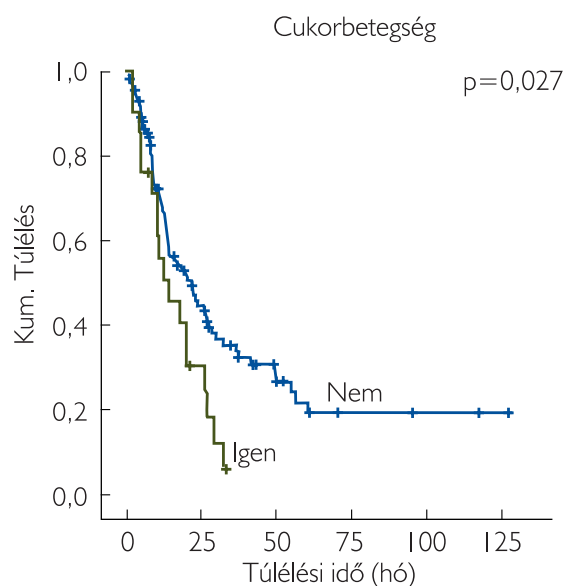
A kemoterápia után kialakuló progresszió típusa szerint a lokális recidíva és a távoli áttét megjelenése hasonlóan rossz prognózist jelentett, míg a nyirokcsomóáttét megjelenése szignifikánsan jobb prognózissal járt együtt ($p=0,036$) (4. ábra).

A betegcsoport klinikopatológiai és a túlélés viszonyának vizsgálata

A vizsgált klinikopatológiai paraméterek közül a betegek életkora, neme, dohányzási szokásai, a magas vérnyomás és az obstruktív tüdőbetegség, valamint a kemoterápia típusa (gemcitabin-ciszplatin/carboplatin) nem mutatott összefüggést a túléléssel. Ezzel szemben a cukorbetegség szignifikáns rizikófaktorának bizonyult ($p=0,027$) (5. ábra).

A radiológiai progresszió és a túlélés viszonyának vizsgálata

A radiológiai válasz szerint három csoportot hoztunk létre: teljes vagy parciális regressziót mutató, a stabil betegséggel bíró és a progressziót mutató betegek csoportjait. A vizsgált 135 főből 5 betegnél volt megfigyelhető teljes vagy részleges radiológiai válasz, 72 betegnél stabil volt a betegség, míg 58 betegnél progressziót véleményezett a radiológus (2. táblázat). Az adatok további analízise után kiderült, hogy a kemoterápia alatt



5. ÁBRA: A CUKORBETEGSÉG ÉS A TÚLÉLÉS VISZONYA

radiológiai progressziót nem mutató páciensek szignifikánsan hosszabb ideig éltek ($p=0,047$), mint a képalkotóval igazolt, progressziót mutató betegek (6. ábra).

Megbeszélés

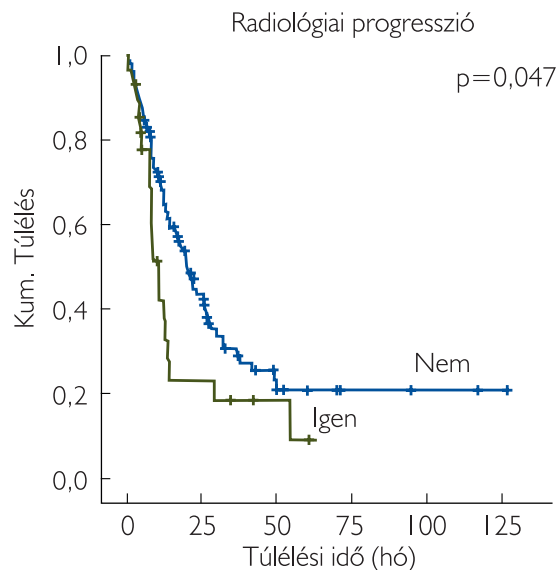
Az izominvazív hólyagdaganatos betegeknél a metasztázisok megjelenése jelenti a legnagyobb veszélyt, amely az esetek körülbelül negyedében fordul elő. A tumor szisztémás terjedésének megelőzésére, illetve megállítására első vonalban a platinaalapú kemoterápia áll rendelkezésünkre. Klinikánkon a mai napig első vonalban a GC kombinációs kezelést alkalmazzuk a progressziót mutató, izominvazív hólyagdaganatos betegeknél, és bár a kemoterápiában részesülő betegek száma – ha csak apró léptékben is – évről évre növekszik, a kezelés sajnos csak a betegek körülbelül felében bizonyul hatékonynak. Amennyiben a daganat a kemoterápia alatt progressziót mutat, úgy másodvonalon a checkpoint-inhibitor terápiára esik a választásunk. A GC-kezelés neoadjuváns alkalmazása egyelőre kevésbé terjedt el, aminek az a fő oka, hogy az 5 éves túlélést a betegek mindössze 5%-ában, míg a 10 éves túlélést 7,5%-ában hosszabbítja meg (10). A legújabb kutatások arra utalnak, hogy azok a betegek, akik nem adnak radiológiai választ a neoadjuváns kezelésre, rövidebb ideig élnek, mint azok, akik azonnali sebészi terápiában részesültek (neoadjuváns kemoterápia nélkül) (10). Mindezek alapján belátható, hogy nagy szükség lenne a ciszplatinkezelés hatékonyságának előrejelzésére. A radikális cystectomiára váró betegek Klinikánkon 2018 tavasza óta részesülnek neoadjuváns kemoterápiában, ám az eddigi alacsony betegszám miatt a neoadjuváns kezeléssel kapcsolatos tapasztalataink egyelőre korlátozottak.

A klinikai gyakorlatban az adjuváns kezelés jobban elterjedt a neoadjuváns kezelésnél. Egy 269 előrehaladott hólyagrákos beteg adatait feldolgozó multicentrikus tanulmány, amely az MVAC és az egykomponensű ciszplatinkezelés hatékonyságát hasonlította össze, egyértelműen az MVAC-kezelést ítélte meg hatékonyabbnak a radiológiai teljes válasz (39% vs. 12%), a progressziómentes túlélés (10 vs. 4 hónap) és a teljes túlélés tekintetében (13 vs. 8 hónap). A legfőbb akadályt azonban MVAC-kombináció kezelés alkalmazásában a gyakran jelentkező és akár igen súlyos mellékhatások jelentették. Mieloszuppresszió, neutropeniás láz, szepszis, mucositis és hányás miatt a betegek 54%-a igényelt hospitalizációt (11). A GC kettős kombináció az egyik leggyakrabban választott elsővonalbeli kemoterápiás kezelés izominvazív hólyagdaganatoknál, amely több tanulmány alapján az MVAC-kezeléssel összehasonlítva megegyező hatékonysággal, ellenben sokkal kevesebb toxikus mellékhatással bír. Egy randomizált, 405 beteget magába foglaló tanulmány alapján az MVAC- és GC-kezelés esetén a teljes válaszarány 49% vs. 47%, a teljes túlélés 14 vs. 15 hónap, az 5 éves túlélés pedig 13% vs. 15% volt. Súlyos mellékhatások azonban ritkábban jelentkeztek GC-kezelés esetén: neutropenia GC-kezeléskor 71%-ban alakult ki, míg MVAC-kezelés esetén a betegek 82%-át érintette. Neutropeniás szepszis 2% vs. 14%-ban, míg mucositis 1% vs. 22%-ban volt megfigyelhető (11). A GC tehát hasonló onkológiai hatás mellett kedvezőbb mellékhatásprofilot mutatott az MVAC-kezeléshez képest, ami a GC alkalmazásának előtérbe kerülését eredményezte.

Az általunk vizsgált betegpopulációban a magasvérnyomás-betegség a betegek 59%-át, míg a cukorbetegség 16%-át érintette. Mindkét idült betegség vesefunkció-csökkenéshez vezethet. Hólyagdaganatos betegeknél maga a malignus betegség is okozhat vesefunkció-csökkenést az obstrukció miatt kialakult hydronephrosis révén. Mivel a ciszplatinalapú kemoterápia csökkent vesefunkcióval rendelkező betegeknél nem adható, így mind az alapbetegség, mind a társbetegségek miatt kiemelten fontos a betegek eGFR-értékének rendszeres ellenőrzése.

A vizsgálatba bevont betegek 81%-a GC-kezelésben, míg gemcitabin-carboplatin és MVAC-kezelésben kevesebb, mint 20% részesült.

Vizsgálataink szerint az induktív terápiában részesülők túlélése kedvezőtlenebb, mint a palliatív kezelésben részesülőké, míg az adjuváns kezelést kapó betegeknek szignifikánsan kedvezőbb a túlélése ($p < 0,001$). Érdekes, hogy az induktív kezelésben részesülők túlélési eredményeit még a palliatív kemoterápiával kezelt betegek túlélése is felülmúlta. Ez azért meglepő, mert a palliatív csoport tagjainál nem került sor radikális cystectomiára, így nagy mennyiségű tumor maradt a betegek szervezetében. Véleményünk szerint talán a palliatív kezelésben részesült betegcsoportban a korábban elkezdett kemoterápia hatott kedvezően a túlélésre. Az irodalomban az induktív, az adjuváns és a palliatív kemoterápiában részesülő hólyagrákos betegek túlélési adatait összehasonlító publikáció idáig nem jelent meg. Az adjuváns kezelésben részesülők három csoportja (pT3/pT4 és N0, pT1/pT2 és N+, pT3/pT4 és N+) között a túlélés tekintetében nem találtunk különbséget.



6. ÁBRA: A TULÉLÉS ÉS A RADIOLÓGIAI PROGRESSZIÓ KAPCSOLATA

2. TÁBLÁZAT: A PLATINAALAPÚ KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSEKRE ADOTT RADIOLÓGIAI VÁLASZOK

Kemoterápiás szerek	Teljes/ parciális regresszió	Stabil beteg- ség	Prog- resz- zió	Σ
	n/%	n/%	n/%	n
Gemcitabin-Ciszplatin	5 (4%)	56 (51%)	48 (44%)	109
Gemcitabin-Carboplatin	0 (0%)	10 (59%)	7 (41%)	17
MVAC	0 (0%)	6 (67%)	3 (33%)	9

A kemoterápia után kialakuló progresszió típusa úgy, mint a lokális recidíva és a távoli áttét megjelenése hasonlóan rossz prognózist jelentett, míg a nyirokcsomóáttét megjelenése e két csoporthoz képest szignifikánsan jobb prognózissal járt együtt ($p = 0,036$). Ez az eredményünk egybevágh az irodalmi adatokkal: az EAU 2016-ban kiadott irányelve szerint a lokális recidívával rendelkező betegek túlélése 4-8 hónap körül alakul, míg a nyirokcsomó-érintettséggel rendelkező betegcsoport túlélése platinaalapú kemoterápiás kezelés mellett jellemzően 9-26 hónap között mozog (12).

A vizsgált klinikopatológiai paraméterek közül a betegek életkora, neme, dohányzási szokásai, a magasvérnyomás- és az obstruktív tüdőbetegség valamint a kemoterápia típusa (gemcitabin-ciszplatin/carboplatin) nem mutatott összefüggést a túléléssel. Ezzel szemben a cukorbetegség szignifikáns rizikófaktorak bizonyult ($p = 0,027$).

A GC kombinációs kezelésre adott radiológiai választ vizsgálva a betegek 4%-ában mutattak teljes, vagy részleges daganat-

regressziót, 51%-ban stabil maradt a betegség, illetve a daganatmentes állapot, míg 44%-ban a radiológiai progresszió alakult ki. Az MVAC kezelésben részesültek 67%-a mutatott terápiás választ (teljes remisszió, parciális remisszió, stabil betegség), míg 33%-ban a daganat progrediált. A GC-kezelésre adott radiológiai válasz irodalmi adatok szerint 49%, amely közelíti saját vizsgálati eredményeinket, az MVAC-kezelés esetén azonban mindössze egy 46%-os válaszarányt említ (13). Ez a csekély eltérés véleményünk szerint a vizsgálatunkban szereplő MVAC-kezelte betegek viszonylag kis száma miatt lehetséges. A radiológiai progressziót mutató betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt szemben azokkal, akik stabil betegséggel rendelkeztek vagy radiológiai választ adtak a platinaalapú kezelésre ($p=0,047$).

Megemlítendő, hogy a betegek túlélését sok tényező befolyásolja, amelyeket nem tudtunk mind vizsgálni, illetve a beteganyag, bár hazai viszonylatban kiemelkedően nagy elemszámú, ugyanakkor nem elég nagy ahhoz, hogy a betegeket további alcsoportokba soroljuk és részletesebben vizsgáljuk. Ezért is javasolt a jelen vizsgálat folytatása valamint a vizsgált összefüggések megerősítése nagyobb beteganyagon.

A klinikai tapasztalatok és a rendelkezésre álló molekuláris adatok egymástól függetlenül alátámasztják azt az elméletet, miszerint a hólyagdaganatok kialakulásának legalább két egymástól jól elkülönülő útvonala létezik: a papilláris és a nem papilláris út. A felületes hólyagdaganatok nagyrészt a papilláris útvonalon keresztül alakulnak ki, amelyre a fibroblast növekedési faktor receptor 3-as (FGFR3) típusának aktiváló mutációja, a RAS-útvonal aktivációja, vad típusú p53 fehérje és stabil genom a jellemző. A nem papilláris útvonalon kialakult hólyagdaganatok (amely elsősorban az izominvazív hólyagdaganatokat jelenti) jellemzője a p53 és a retinoblastoma-1 fehérjék funkcióvesztéses mutációja, valamint a genetikai instabilitás (14). Az izominvazív daganatok kisebb hányadában megtalálhatók a papilláris útra jellemző molekuláris elváltozások is, ami arra utal, hogy e tumorok a felületes, papilláris daganatokból történő progresszió útján alakulnak ki. Egy friss közlemény szerzői arra a megállapításra jutottak, hogy azok az izominvazív hólyagdaganatok, amelyek papilláris eredetűek (a közleményben „szekunder” tumorok), kevésbé reagálnak a ciszplatin-ala-

pú kezelésre, mint azok a húgyhólyagdaganatok, amelyek már az első diagnózis idején izominfiltráló növekedést mutattak (a közleményben „primer” daganatok) (10). Ez a különbség a kétféle patomechanizmus szerint kialakuló hólyagdaganatok molekuláris hátterére vezethető vissza (15).

Az izominvazív húgyhólyagrakok génexpressziós profil alapján történő molekuláris alcsoportbeosztása két nagy csoportra, az úgynevezett luminális és bazális csoportokra osztotta e daganatokat (16). Az újabb vizsgálatok a luminális alcsoporton belül három további csoportot (luminális papilláris, luminális infiltrált és luminális) írtak le, valamint elkülönítettek egy neuroendokrin-szerű csoportot is (17). Ez utóbbi az izominvazív daganatok csupán 5%-át teszik ki, hisztológiai megjelenését tekintve a többi altípushoz hasonló urotheliális daganat, de molekuláris mintázata alapján neuroendokrin sajátosságokat mutat. Az e csoportba tartozó betegek túlélési kilátásai a legrosszabbak az összes alcsoporthoz viszonyítva. A különböző molekuláris altípusokhoz sorolható tumorok egyik fontos klinikai jelentősége abban áll, hogy eltérően reagálnak a különböző kezelésekre. Seiler és munkatársai egy nagy retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy a húgyhólyagrak bazális alcsoportja reagál leginkább a neoadjuváns kemoterápiára (18). A luminális infiltrált alcsoport esetében pedig a checkpoint-inhibitor kezelések hatékonyságát valószínűsítik (17).

A húgyhólyagtumoros betegek molekuláris altípusainak meghatározása, és az ez alapján történő személyre szabott kezelés, valamint a klinikai gyakorlatban is megjelenő újabb immunterápiás kezelési lehetőségek növekedése hozzásegíthet egy árnyaltabb, és ez által hatékonyabb terápiás algoritmus kidolgozásához. Ehhez azonban szükség van a hólyagtumorok molekuláris sajátosságait is figyelembe vevő predikciós módszerek tökéletesítésére.

Támogatás

E munka a Magyar Urológus Társaság, az NKFIH/FK 12443, NVKP 16-1-2016-004 és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-SE-66 Kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának Támogatásával készült. Dr. Szarvas Tibor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János ösztöndíjában részesült.

Irodalom

1. Alsudani MMA. Historical development of diagnosis and treatment of bladder cancer. Eur Urol Suppl 2013; 12: e39.
2. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol 2017; 198(3): 552–559. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086>
3. Mandal A. History of Chemotherapy. 2018; Available from: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Chemotherapy.aspx>
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. Eur J Pharmacol 2014; 740: 364–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
5. Trenta P, Calabro F, Cerbone L, Sternberg CN. Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Curr Treat Options Oncol 2016; 17(1): 6.
6. Derek Raghavan M. Neoadjuvant treatment options for muscle-invasive urothelial bladder cancer. www.uptodate.com, 2018.
7. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. 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(21): 4602–8.

8. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/ PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017; 54: 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.01.007>
9. Rouanne M, Roumiguie M, Houede N, Masson-Lecomte A, et al. Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways. *World J Urol* 2018. 36(11): 1727–1740. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2332-5>
10. Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, Armenia J, et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol* 2018.
11. Joaquim Bellmunt M. Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract. *Wwww.uptodate.com*, 2018.
12. Bokarica P, Hrkac A, Gilja I. Re: J. Alfred Witjes, Thierry Lebret, Eva M. Comperat, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017; 71: 462–75. *Eur Urol* 2017; 72(2): e45.
13. Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, Cowan NC, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017; 71(3): 462–475. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>
14. Choi W, Ochoa A, McConkey DJ, et al. Genetic Alterations in the Molecular Subtypes of Bladder Cancer: Illustration in the Cancer Genome Atlas Dataset. *Eur Urol* 2017; 72(3): 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.010>
15. Tibor Szarvas CO, Henning Reis. Neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in “primary” and “secondary” muscle-invasive bladder cancer – is it a surrogate for molecular subtypes? *Translational Cancer Research*, 2019.
16. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(8): 3110–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318376111>
17. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell* 2018; 174(4): 1033.
18. Seiler R, Gibb EA, Wang NQ, Oo HZ, et al. Black, Divergent Biological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Cancer Res* 2018.

urell®



Tőzegáfonya kivonat
étrend-kiegészítő garantált
proanthocyanidin (PAC)
tartalommal
120 mg Eur módszerrel mérve
36 mg BL-DMAC módszerrel mérve

120 mg PAC Eur
36 mg BL-DMAC