

Rak pęcherza moczowego w Polsce jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym. Najczęściej stosowaną metodą leczenia raka powierzchniowego jest przezcewkowe usunięcie zmiany w pęcherzu moczowym z następową miejscową immunoterapią lub chemioterapią. Pomimo takiego postępowania w trakcie obserwacji u ok. 30 proc. chorych dochodzi do nawrotu choroby lub progresji w postaci inwazyjną. Badane obecnie nowe metody leczenia, takie jak immunoterapia BCG w połączeniu z interferonem w niskiej dawce lub zastosowanie rekombinowanych szczepów BCG dają nadzieje na poprawę tej niekorzystnej sytuacji. Jednak dopiero po ich weryfikacji w kontrolowanych badaniach klinicznych będzie można ocenić ich przydatność w praktyce klinicznej. Intensywnie prowadzone badania, mające na celu poznanie biologii guza i zagadnień związanych z jego immunologią mogą być pomocne w wytypowaniu chorych charakteryzujących się wysokim ryzykiem progresji choroby. To z kolei uzasadnia zastosowanie w tej podgrupie chorych wcześniejszego lub bardziej agresywnego leczenia. Reasumując, w powierzchniowym raku pęcherza moczowego zapobieżenie rozwojowi lub nawrotowi nowotworu jest podstawowym celem terapii.

W stadium inwazyjnym podstawową metodą leczenia raka pęcherza moczowego jest radykalna cystektomia. Neoadjuwantowa chemioterapia jest obiecującą opcją leczenia, zwłaszcza w guzach głęboko naciekających ścianę pęcherza moczowego lub tkanki około-pęcherzowe. Wyniki dwóch badań klinicznych III fazy sugerujące niewielki zysk terapeutyczny wynikający z zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej spowodowały włączenie tego leczenia do standardu postępowania w niektórych wiodących ośrodkach onkologicznych (np. M. D. Anderson – Ho-

Leczenie raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy

Treatment of bladder cancer: present and perspectives

Sergiusz Nawrocki¹, Piotr Milecki², Tomasz Skacel³, Iwona Skoneczna⁴, Zbigniew Kwias⁵

¹ Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Warszawa

² Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

³ Eli Lilly Regional Operations GmbH, Vienna, Austria

⁴ Instytut Onkologii, Warszawa

⁵ Katedra Urologii, Akademia Medyczna w Poznaniu

WPROWADZENIE

W krajach Unii Europejskiej rak pęcherza moczowego stanowi ok. 7 proc. wszystkich nowotworów złośliwych [1], z tendencją do wzrostu zachorowań we wszystkich krajach wspólnoty [2, 3]. W 1996 r. w Polsce nowotwór ten stanowił czwartą przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe (5,4 proc. wszystkich zachorowań) z liczbą 3 070 nowych przypadków [4]. Śmiertelność spowodowana rakiem pęcherza moczowego jest szczególnie duża w niektórych krajach w środkowo-wschodniej części Europy. W przypadku Polski, niestety, wskaźniki śmiertelności należą do wysokich, co powoduje, że średnie 5-letnie przeżycie chorych w 1996 r. wynosiło 43 proc. Taka sytuacja może wynikać po części z relatywnie niskiego statusu socjoekonomicznego mieszkańców Polski w porównaniu do mieszkańców Unii Europejskiej [5]. Jednak inną istotną przyczynę może stanowić mały udział w terapii metod leczenia uzupełniającego w raku powierzchniowym, jak również brak ścisłej współpracy pomiędzy urologami a onkologami w tych obszarach, gdzie jest to wskazane.

Ta ostatnia przyczyna z kolei powoduje, że stosunkowo mało chorych ma przeprowadzone leczenie napromienianiem lub cytostatykami.

POWIERZCHNIOWY RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO

Powierzchniowy rak pęcherza moczowego (Ta, Tis, T1) stanowi od 70 do 80 proc. wszystkich raków pęcherza moczowego. Nawroty raka w tym zaawansowaniu po wstępnym leczeniu występują u 50–80 proc. chorych z następową progresją w raka inwazyjnego u 10–25 proc. chorych [6–7]. Z tego też względu w tym stadium zaawansowania prewencja nawrotu choroby staje się jednym z głównych celów leczenia. Standardowe leczenie obejmuje przezcewkową elektroresekcję guza (TURB) i uzupełniającą terapię dopęcherzową u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (Tis, T1, Ta-G3).

Uzupełniające leczenie jest oparte na terapii *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) lub podawaniu cytostatyków do pęcherza moczowego. Niestety, w Polsce terapia BCG jest mniej popularna, aniżeli

uston, USA; MSKCC – New York, USA). Z kolei zastosowanie chemioterapii w połączeniu z radioterapią konformalną 3D u części chorych może umożliwić zachowanie pęcherza moczowego z jego pełną funkcją (*bladder conserving therapy*), ale i również w tym przypadku dopiero wyniki obecnie trwających klinicznych badań randomizowanych mogą ocenić przydatność takiego postępowania. Indywidualna charakterystyka molekularna guza nowotworowego może w przyszłości zmienić obecne podejście do leczenia raka pęcherza moczowego z uwzględnieniem w algorytmie postępowania leczenia oszczędzającego pęcherz moczowy.

W rozsiałym i nieoperacyjnym raku pęcherza moczowego dotychczas był szeroko stosowany cztero- lub pięciokomponentowy zestaw cytostatyków – MVAC. Jednak ostatnio przebadana w kontrolowanym badaniu randomizowanym kombinacja dwóch cytostatyków: gemcytabiny i cisplatyny (GC) okazała się równie skuteczna, a jednocześnie znacznie mniej toksyczna i lepiej tolerowana niż MVAC. Spore zainteresowanie wzbudzają nowe cytostatyki testowane w badaniach klinicznych. W pierwszej kolejności należy tutaj wymienić gemcytabinę, taksany i nową klasę leki wpływające na transdukcję sygnału w komórce. Kolejnym intensywnie badanym zagadnieniem jest indywidualizacja sposobów leczenia, opierająca się na charakterystyce molekularnej guza z wykorzystaniem, np. oceny genu ekspresji/mutacji genu *p53* i innych genów.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, chemioterapia, immunoterapia, radioterapia.

w innych krajach europejskich, a szczególnie w USA. Szczepionka BCG stosowana dopęcherzowo indukuje reakcje zapalne w obrębie pęcherza moczowego. Dochodzi do pobudzenia nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, w której uczestniczą komórki NK (*natural killer*) oraz do odpowiedzi swoistej, za którą odpowiedzialne są komórki CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) zaangażowane w usuwanie komórek rakowych. Terapia BCG raka powierzchniowego jest jak dotychczas najbardziej efektywną formą immunoterapii, stosowaną w leczeniu choroby nowotworowej. Leczenie BCG jest bardziej efektywne aniżeli chemioterapia dopęcherzowa z tego względu, że nie tylko obniża ryzyko nawrotu miejscowego, ale również obniża prawdopodobieństwo przejścia procesu chorobowego w stadium raka inwazyjnego [8, 9]. W przypadku niepowodzenia terapii BCG, stosuje się cystektomię, dopęcherzową chemioterapię z zastosowaniem tradycyjnych cytostatyków (terapia o małej efektywności) lub walrubicynę. Ocena cytostatyków III generacji w terapii raka pęcherza moczowego, takich jak gemcytabina, taksany czy walrubicyna jest obecnie przedmiotem badań w wielu ośrodkach na świecie. Walrubicyna podawana w 6-tygodniowym kursie wykazała dużą efektywność w eliminacji guza (całkowita regresja histologiczna u 18 spośród 39 chorych) po niecałkowitym zabiegu TURB, z nawrotowym rakiem powierzchniowym pęcherza moczowego [10]. Z kolei gemcytabina jest jednym z cytostatyków, który jest obecnie w trakcie oceny w wielu badaniach I/II fazy, a podstawowym celem tych badań jest próba znalezienia optymalnego sposobu kojarzenia tego cytostatyku z innymi lekami. Z kolei inna grupa badań ma na celu zbadanie hipotezy, według której wprowadzenie interferonu- α 2b lub broperminy (induktor wydzielania interferonu) ma nasilać immunostymulujący efekt ratującej terapii BCG u chorych, u których

wcześniej taka terapia zawiodła [11]. Kolejnym interesującym kierunkiem badań jest zastosowanie rekombinowanego szczepu BCG, który wydzielala takie cytokiny, jak GM-CSF, interferon gamma, IL-12 or IL-2 [12]. IL-12 ma kilka biologicznych właściwości, które mogą być użyteczne w immunoterapii raka pęcherza. Duża odpowiedź przeciwnowotworowa uzyskana dzięki IL-12 w badaniach przedklinicznych na modelu zwierzęcym może budzić nadzieję, że wyniki te zostaną powtórzone u ludzi [13].

Genetyczne manipulacje *mycobacterii* zwracają uwagę badaczy na potencjalną możliwość podwyższenia immunogenności przy jednoczesnym obniżeniu dawki, co daje szansę na ograniczenie niebezpieczeństwa uogólnienia procesu gruźliczego podczas terapii BCG [14]. Pewne nadzieje może również budzić wykorzystanie kompleksu ściany *mycobacterii* (MCC), ponieważ kompleks taki stymuluje produkcję cytokin oraz bezpośrednio apoptozę. Zastosowanie MCC w leczeniu raka pęcherza moczowego i raka stercza z tego względu wydaje się być interesującą opcją w przyszłości [15]. Innym interesującym przykładem zastosowania immunoterapii są komórki dendrytyczne, które mają zdolność do efektywnej prezentacji antygenów nowotworowych komórkom T. Ostatnio wykazano, że komórki dendrytyczne zmieszane z białkiem MAGE-3 (antygen nowotworowy występujący w czerniaku złośliwym oraz innych nowotworach) były zdolne do zmniejszenia przerzutów w węzłach chłonnych i wątrobie u 3 spośród 4 chorych z rakiem pęcherza [16].

Jest już możliwe wyróżnienie typów odpowiedzi immunologicznej na BCG u chorych z rakiem pęcherza moczowego poprzez zbadanie profilu cytokin w moczu chorego. Interleukina-2 (IL-2) i interferon-gamma są uwalniane podczas odpowiedzi typu 1 limfocytów po-

Bladder cancer is one of the most frequent tumours of the urinary tract in Poland. The superficial disease is treated with transurethral resections and additionally with local immunotherapy or chemotherapy with good results. However, there is a considerable fraction of BCG-refractory tumours (30%) and progression to muscle-invasive cancer. New approaches such as BCG combined with low-dose interferon or recombinant BCG strains are promising but need to be explored in prospective clinical trials. Better understanding of tumour biology and immunology probably will enable to distinguish patients with a high risk of progressive disease and to tailor further therapy options. The cornerstone of muscle invasive tumours treatment is radical cystectomy. The neoadjuvant chemotherapy is a promising option, especially in tumours invading deeply bladder wall or infiltrating surrounding organs but requires confirmations of early results in phase III trials before introduction as a standard treatment. Combined chemotherapy and modern 3-D conformal radiotherapy enable to preserve the organ and function of the bladder (bladder conserving therapy) and is intensively studied in ongoing trials. another issue which is intensively studied is a molecular characterisation of individual tumours. It might help to choose for particular patient the bladder conserving therapy or cystectomy in the near future.

The use of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy with surgery or radiotherapy is still controversial, however the results of recent trials of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced bladder tumours convinced some leading centres to implement neoadjuvant chemotherapy in selected groups of patients (e. g. M. D. Anderson – Houston, USA; MSKCC – New York).

By far, four-drug regimen – MVAC was widely used in metastatic advanced disease. Recently has be-

mocniczych, a IL-10 jest uwalniana w czasie odpowiedzi limfocytów pomocniczych typu 2. Profil limfocytów pomocniczych typu 1 w moczu jest związany z dobrym rokowaniem po leczeniu BCG. Z kolei poziom IL-2 w moczu może służyć do identyfikacji chorych z dużym ryzykiem nawrotu po leczeniu BCG i w ten sposób może umożliwiać dokonanie indywidualizacji leczenia przeciwnowotworowego [17, 18]. Powszechnie uznane czynniki prognostyczne, takie jak stopień złośliwości histologicznej, liczba ognisk nowotworowych, brak odpowiedzi na terapię BCG są niewystarczające, aby przy ich pomocy dokonać precyzyjnej indywidualizacji terapii i kontroli po leczeniu. Również tradycyjne metody diagnostyczne stosowane w diagnostyce nawrotu miejscowego, takie jak cystoskopia i badanie cytologiczne moczu mają, niestety, ograniczoną wartość. Nowe metody diagnostyczne mające na celu wykrycie komórek nowotworowych w moczu, następnie sprawdzane w małych grupach chorych wskazują, że część z tych metod po udokumentowaniu ich przydatności może znaleźć swoje miejsce w praktyce klinicznej. Przykładem może być także test mikrosatelitarnej analizy DNA w moczu, który stwierdza obecność komórek nowotworowych przed ich wykryciem przy pomocy badania cytologicznego. Ta nieinwazyjna metoda diagnostyczna ma potencjalne możliwości zastąpienia tradycyjnej cystoskopii w wielu sytuacjach klinicznych [19].

Mutacje genu p53 uwidoczniło w 50 proc. guzów o wysokim stopniu złośliwości komórkowej i w zaawansowanym raku. Okazało się, że mutacje te determinują kliniczny przebieg raka powierzchniowego oraz przeżycia chorych po neoadjuwantowej chemioterapii [20, 21]. W niektórych przypadkach cytometria przepływowa może być użyteczna w określeniu stopnia zaawansowania choroby, jak również w planowaniu leczenia. Wydaje się

również, że istnieje silna korelacja pomiędzy zawartością DNA (*ploidią*) i poziomem zróżnicowania (*grade*), głębokości inwazji (*tumour stage*) i odpowiedzią na chemioterapię. Wyniki uzyskane z przepływowego cytometrii korelują ze zmianami chromosomalnymi. Progresa i nawrót dodatkowo koreluje z aneuploidią i wzrostem współczynnika proliferacji [22]. Aneuploidia może natomiast zwiastować nawrót choroby i również może być wykryta stosunkowo wcześniej poprzez badanie moczu [23].

RAK INWAZYJNY I MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY (T2, T3, T4a)

Metodą leczenia z wyboru w tym zaawansowaniu procesu chorobowego jest radykalna cystektomia (chorzy w stadium T2, T3a). Niestety ok. 50 proc. chorych z tej grupy ma prawdopodobnie mikroprzerzuty już w dniu operacji. Wprowadzenie do leczenia operacyjnego w ostatnim czasie szerokiej resekcji tkanki okołopęcherzowej i limfadenektomii od rozdwojenia aorty zapewnia największe szanse na miejscowe opanowanie procesu chorobowego [24, 25]. Gruntowna limfadenektomia miednicy mniejszej jest wskazana u wszystkich chorych w czasie radykalnej cystektomii, zwłaszcza jeżeli nie ma klinicznych oznak przerzutów do węzłów chłonnych [26]. Leczenie systemowe stosowane przed leczeniem operacyjnym (neoadjuwantowe) czy po cystektomii (adjuwantowe) jest nadal przedmiotem analiz. Przegląd ostatnio opublikowanych badań randomizowanych, oceniających uzupełniającą chemioterapię, zwrócił uwagę na 4 takie badania, obejmujące zaledwie 278 chorych [27]. W badaniach tych stosowano starsze standardy chemioterapii (MVAC i CMV). Jakkolwiek wyniki trzech z nich wykazały zysk wynikający z zastosowania

en evaluated in randomised trial the combination of gemcitabine and cisplatin (GC). This regimen is equally effective as MVAC but less toxic. At present a new chemotherapies like gemcitabine, taxanes and new-class drugs interfering with signal transduction are tested in clinical trials. Individualization of established and investigational treatment options based on molecular tumour characteristics, such as p53 status is probably the future of bladder cancer pharmacotherapy.

Key words: Bladder cancer, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy.

uzupełniającej chemioterapii, to jednak metodologiczne wątpliwości tych analiz podważają w istotny sposób siłę płynących z nich wniosków. Z tego też względu definitywna ocena znaczenia uzupełniającej chemioterapii jest nadal niejasna. Ponieważ program GC (gemcytabina z cisplatyną) stał się nowym standardem w leczeniu rozlanego raka pęcherza moczowego, to uzasadnione wydaje się badanie jego skuteczności we wcześniejszych stadiach choroby. W MSKCC [28] rozpoczęto badanie III fazy, porównujące gemcytabinę z cisplatyną (ramię referencyjne) z gemcytabiną z doxorubicyną (ramię doświadczalne).

Również w przypadku chemioterapii neoadjuwantowej nie ma jasnej sytuacji co do jej roli, pomimo ostatnio opublikowanych dwóch badań randomizowanych. W dużym badaniu EORTC-MRC z udziałem 976 chorych, którzy zostali losowo przydzielani do leczenia 3 podaniami CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastine) lub bez chemioterapii przed leczeniem miejscowym (cystektomia lub radioterapia w zależności od preferencji badacza i/lub chorego) [29], przeżycie 3-letnie wykazało zysk 5,5-procentowy w ramieniu, w którym zastosowano neoadjuwantową chemioterapię (55,5 proc. vs 50 proc.), jednak różnica ta nie była statystycznie istotna ($p=0,075$) w chwili publikacji badania. Na ASCO w roku 2002 przedstawiono dojrzałe wyniki badania pokazujące, że różnica w przeżyciu chorych była istotna statystycznie. Chemioterapia powodowała 15-procentową redukcję ryzyka zgonu ($HR=0,85$ CI 0,71–1,02). W podsumowaniu publikacji autorzy stwierdzili, że uzyskane wyniki nie pozwalają na rekomendowanie neoadjuwantowej chemioterapii jako standardowej metody leczenia, jakkolwiek podnieśli kilka punktów, które mogły wpłynąć na taką negatywną ocenę chemioterapii neoadjuwantowej.

W badaniu tym prawdopodobnie zbyt obszerna grupa chorych została włączona do analizy (cT2 to cT4a), a ponadto 34 proc. chorych było w stadium T2 zaawansowania, u nich zysk wynikający z zastosowania neoadjuwantowej chemioterapii może być trudny do wykazania. Ponadto zastosowany schemat chemioterapii mógł być suboptymalny z powodu braku doksorubicyny. W drugim badaniu, gdzie zastosowano neoadjuwantową chemioterapię MVAC z następową cystektomią wykazano przewagę tego sposobu leczenia nad samodzielną cystektomią [30]. W ramieniu z neoadjuwantową chemioterapią uzyskano 15-procentowy zysk w 5-letnim ogólnym przeżyciu chorych (57 proc. vs 42 proc., $p=0,04$) i prawie 2-krotne przedłużenie mediany przeżyć (6,2 vs 3,8 lat). Trzecie badanie pochodzące z M.D. Anderson, miało na celu zbadanie optymalnego czasu włączenia leczenia cytostatykami [31]. Z ogólnej liczby 140 chorych w miejscowo zaawansowanym raku pęcherza moczowego (z limfocystyniową inwazją podczas zabiegu TUR lub T3b-T4a) otrzymano 2 kursy MVAC z następowym zabiegiem operacyjnym, a następnie 3 cykle uzupełniającej chemioterapii MVAC lub w drugim ramieniu badania tylko zabieg operacyjny, po którym podawano uzupełniająco 5 cykli MVAC. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych w przeżyciach chorych pomiędzy badanymi ramionami, jednak chemioterapia neoadjuwantowa była lepiej tolerowana i stała się standardem postępowania w tej grupie w M. D. Anderson. Należy stwierdzić, że uzyskana całkowita remisja patologiczna po chemioterapii neoadjuwantowej wydaje się bardzo silnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym dla przeżyć chorych, co zostało również potwierdzone w badaniach omówionych wcześniej. Ważnym było również wykazanie, że ekspresja p53, bcl-2 i innych

białek może być pomocna w selekcji chorych do poszczególnych sposobów leczenia, co jest obecnie przedmiotem weryfikacji w badaniu III fazy.

OSZCZĘDZAJĄCE METODY LECZENIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO – RADIOTERAPIA I CZĘŚCIOWA CYSTEKTOMIA

W odróżnieniu od Stanów Zjednoczonych i większości krajów europejskich w Wielkiej Brytanii i Kanadzie radioterapia stanowi standardowy sposób leczenia chorych z rakiem pęcherza moczowego. Dokonując przeglądu wyników leczenia pooperacyjnego i radioterapii można stwierdzić, że cystektomia stwarza większą szansę na wyleczenie. Jednak jak dotychczas nie dokonano porównania w żadnym klinicznym badaniu randomizowanym radykalnej radioterapii z cystektomią. Metaanaliza wykonana ostatnio przez specjalistów z ośrodka COCHRANE potwierdziła, że wyniki leczenia po cystektomii są nieco lepsze, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie. W ocenie porównawczej obu tych metod należy również uwzględnić fakt, że z reguły chorzy kwalifikowani do radioterapii stanowią podgrupę, cechującą się gorszym stanem ogólnym, większym zaawansowaniem procesu chorobowego, większą liczbą schorzeń współtowarzyszących, co niejednokrotnie dyskwalifikuje tych chorych od leczenia operacyjnego. Generalnie można przyjąć, że pacjenci przekazani do radioterapii stanowią grupę chorych, u których przeprowadzenie radykalnej cystektomii jest często niemożliwe lub są to chorzy, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne. Radioterapia u chorych w stadium zaawansowania od T2 do T4 stwarza możliwość uzyskania 5-letniego przeżycia bez objawów nawrotu choroby w pęcherzu moczowym u 35 do 45 proc. chorych, a 5-letnich przeżyć całkowitych u 23–40 proc. [32].

Wprowadzenie w ostatnich latach do praktyki klinicznej radioterapii konformalnej, opartej na 3-wymiarowym systemie planowania (3D CRT), daje możliwość na bardziej efektywne zastosowanie radioterapii w radykalnym leczeniu raka pęcherza moczowego. Wynika to z tego, że leczenie takie stwarza większą szansę na podanie dawki w obrębie guza nowotworowego przy jednoczesnym większym oszczędzeniu narządów krytycznych. Obecnie w trakcie oceny jest strategia leczenia oszczędzającego pęcherz moczowy uwzględniająca radioterapię w połączeniu z leczeniem cytostatykami (radiochemioterapia jednoczasowa lub sekwencyjna) [28]. Zwolennicy takiej strategii leczenia uważają, że nawet w przypadku niepowodzenia miejscowego istnieje jeszcze możliwość przeprowadzenia leczenia operacyjnego [33]. Jednak w chwili obecnej nie ma żadnych dowodów przemawiających na korzyść leczenia oszczędzającego opartego na TURB z następową jednoczasową radiochemioterapią.

Należy tylko nadmienić, że wyjątkowo wykonuje się zabiegi częściowej cystektomii, która jest generalnie zarezerwowana dla chorych, u których stwierdza się pojedynczy niewielki guz zlokalizowany w miejscu dostępnym dla tego typu operacji. Częściowa cystektomia jest rozważana u chorych, którzy nie są dobrymi kandydatami do całkowitej cystektomii, jednak zawsze należy mieć na uwadze relatywnie wysoki odsetek nawrotów miejscowych sięgających przy tego typach zabiegu od 30 do 70 proc. [34].

RAK PĘCHERZA MOCZOWEGO W STADIUM ROZSIANYM – CHEMIOTERAPIA: i-MVAC I GC

Udowodnienie wysokiej efektywności schematu MVAC dokonane przez badaczy z MSKCC spowo-

dowało wprowadzenie tego leczenia do standardu postępowania w przerzutowym raku pęcherza moczowego. Pomimo jednak wysokiej odpowiedzi na to leczenie (70 proc.) i uzyskaniu przeżyć 5-letnich u 3–5 proc. chorych, MVAC obarczony jest jednak dużą toksycznością. U 3–4 proc. chorych poddanych temu leczeniu stwierdza się zgony wynikające z prowadzonej terapii, a u 20–30 proc. stwierdza się posocznicę i dalej u 10–20 proc. chorych zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W 2000 r. Van der Maase i wsp. [35] opublikowali wyniki badania randomizowanego porównującego MVAC z GC (gemcytabina-cisplatyna), na podstawie których ten ostatni program stał się standardem w leczeniu raka pęcherza moczowego. Przeżycie ogólne, czas do wystąpienia progresji oraz odpowiedź na leczenie były podobne dla obu ramion, z tym jednak, że profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia była lepsza dla schematu GC. Zgony związane z leczeniem wynosiły 1 proc. w ramieniu GC, a 3 proc. w przypadku MVAC. Gorączka septyczna została zaobserwowana tylko u 1 proc. pacjentów leczonych GC, a aż u 12 proc. chorych poddanych terapii MVAC. Autorzy stwierdzili, że z uwagi na większe bezpieczeństwo chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie winna ona stanowić standard leczenia. Ponieważ toksyczność chemioterapii MVAC była w większości wynikiem spadku liczby neutrofilii, z tego też powodu w celu poprawy profilu toksyczności tego schematu chemioterapii zastosowano czynniki stymulujące, takie jak G-CSF i GM-CSF. Sternberg i wsp. zaproponowali porównanie zintensyfikowanego MVAC (i-MVAC) z zastosowaniem G-CSF ze standardowym MVAC. Ostatnio opublikowano wyniki tego badania wykazały, że zastosowanie leczenia wspomagającego G-CSF umożliwia podanie 2 razy większej dawki cisplatyny i doksorubicyny, przy jed-

nocześniej mniejszej toksyczności w porównaniu do leczenia bez zastosowania G-CSF [36]. Niestety, pomimo tego nie udało się odnotować przewagi tego leczenia w kontekście przeżyć całkowitych chorych.

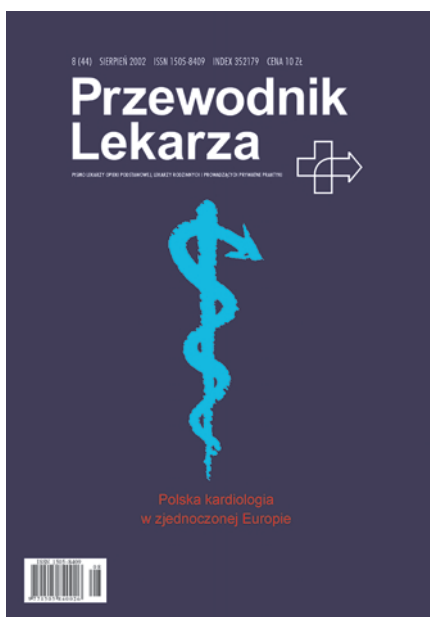
PRZYSZŁOŚCIOWE STRATEGIE LECZENIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Badania na modelach przedklinicznych wskazują, że dostarczenie prawidłowego genu p53 do komórki rakowej skutkuje wzrostem wrażliwości takiej komórki na toksyczne działanie chemioterapii lub radioterapii. Ostatnio dokonano transferu genu p53 przy pomocy adenowirusów do komórki raka pęcherza moczowego u chorych z rakiem inwazyjnym. Bezpieczna i stosunkowo prosta aplikacja dopęcherzowa umożliwiała transfer genów, powodujący podwyższenie aktywności biologicznej p53, co wskazuje na celowość w przyszłości dokonania badań II i III fazy u chorych z powierzchownym rakiem pęcherza o wysokim ryzyku nawrotu choroby [37]. Ponieważ BCG jest jedną z najbardziej efektywnych metod leczenia w powierzchniowym raku pęcherza moczowego, to można oczekiwać, że modyfikacje genetyczne i immunologiczne dokonane w tej terapii mogą przełożyć się na wyniki leczenia. Również postęp w farmakoterapii pozwala mieć nadzieje na uzyskanie poprawy wyników leczenia. Prowadzone obecnie duże badania randomizowane z udziałem gemcytabiny w połączeniu z karboplatyną, dokсорubicyną, taksoidami i lekami hamującymi transdukcję sygnału mogą dać w niedalekiej przyszłości odpowiedź, na ile dokonane modyfikacje leczenia poprawiają wyniki.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. *Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union*. Lyon: IARC Press 1999.
2. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. *Trends in cancer incidence and mortality*. Lyon: IARC Press. Publ. no. 121, 1993.
3. Castelo JE, Yuan JM, Skipper PL, et al. *Gender- and smoking-related bladder cancer risk*. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 538-45.
4. Wronkowski Z, Zwierko M, Chmielarczyk W. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce*. Przewodnik Lekarza, Dodatek Onkologiczny 2000; Suppl: 12-4.
5. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. *Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare-II Study*. Lyon: IARC Press. Publ. no. 151, 1999.
6. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. *Superficial bladder cancer: progression and recurrence*. J Urol 1983; 130: 1083-6.
7. Herr HW. *Intravesical BCG: current results, natural history and implications for urothelial cancer prevention*. J Cell Biochem 1992; Suppl; 161: 112-9.
8. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO. *Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder*. J Urol 1995; 153: 1444-50.
9. Lamm DL, Van Der Meijden AP, Akaza H, et al. *Intravesical chemotherapy and immunotherapy: how do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses?* Int J Urol 1995; Suppl 2: 23-35.
10. Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, Robinson MR, Kisnebedek L. *The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer – a marker lesion study*. Europ Urol 2001; 39: 643-47.
11. O'Donnell MA, Krohn J, DE Wolf WC. *Salvage intravesical therapy with interferon-alpha2b plus low dose bacillus calmette-guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus calmette-guerin alone previously failed*. J Urol 2001; 166: 1300-5.
12. Murray PJ, Aldovini A, Young RA. *Manipulation and potentiation of antimycobacterial immunity using recombinant bacille Calmette-Guerin strains that secrete cytokines*. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 934-9.
13. Clinton SK, Canto E, O'Donnell MA. *Interleukin-12. Opportunities for the treatment of bladder cancer*. Urol Clin North Am 2000; 27: 147-55.
14. Bretscher PA. *A strategy to improve the efficacy of vaccination against tuberculosis and leprosy*. Immunol Today 1992; 13: 342-5.
15. Fillion MC, Phillips NC. *Therapeutic potential of mycobacterial cell wall-DNA complexes*. Exp Op Invest Drugs 2001; 10: 2157-65.
16. Nishiyama T, Tachibana M, Horiguchi Y, et al. *Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-A24-specific Mage-3 peptide*. Clin Canc Res 2001; 7: 23-1.
17. Saint F, Patard JJ, Maille P, et al. *Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus calmette-guerin treatment for superficial bladder cancer*. J Urol 2002; 167: 364-7.
18. Saint F, Patard JJ, Maille P, et al. *T helper 1/2 lymphocyte urinary cytokine profiles in responding and nonresponding patients after 1 and 2 courses of bacillus calmette-guerin for superficial bladder cancer*. J Urol 2001; 166: 2142-7.
19. Van Rhijn BW, Lurkin I, Kirkels WJ, Van Der Kwast TH, Zwarthoff EC. *Microssatellite analysis – DNA test in urine competes with cystoscopy in follow-up of superficial bladder carcinoma: a phase II trial*. Cancer 2001; 15: 768-75.
20. Jones PA, Droller MJ. *Pathways of development and progression in bladder cancer: new correlations between clinical observations and molecular mechanisms*. Semin Urol 1993; 11: 177-92.
21. Schultz PK, Herr HW, Zhang ZF, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up*. J Clin Oncol 1994; 12: 1394-401.
22. Hermansen DK, Reuter VE, Whitmore WFJ, Fair WR, Melamed MR. *Flow cytometry and cytology as response indicators to M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin)*. J Urol 1988; 140: 1394-6.
23. Shigyo M, Sugano K, Tobisu K, Tsukamoto T, Sekiya T, Kakizoe T. *Molecular follow-up of newly diagnosed bladder cancer using urine samples*. J Urol 2001; 166: 1280-5.
24. Stein JP, Lieskowsky G, Cote R, et al. *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients*. J Clin Oncol 2001; 19: 666-75.

EPREX



Wydawca: TERMEDIA
Wydawnictwa Medyczne

W 2002 roku ukaże się
10 wydań
Przewodnika Lekarza.

Cena jednego egz.: 10,00 zł

Cena jednego egz.
w prenumeracie: 8,00 zł

Cena prenumeraty
na 2002 r.: 80,00 zł

Ilustrowane czasopismo medyczne, skierowane przede wszystkim do lekarzy opieki podstawowej, lekarzy rodzinnych i rejonowych, lekarzy prowadzących prywatną praktykę oraz samodzielnych placówek opieki zdrowotnej.

Wpłaty można dokonać na konto:

Termedia sp. z o.o. ul. Kleeberga 8,
61-615 Poznań

BZWBK SA III Oddział Poznań,
61 1090 1359 0000 0000 3505 2645

lub

wypełnić i wysłać formularz
zamieszczony na stronach

internetowych:
www.termedia.pl

25. Poulsen AL, Horn T, Steven K. *Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall.* J Urol 1998; 160: 2015-9.
26. Herr HW, Donat SM. *Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy.* J Urol 2001; 165: 65-6.
27. Sternberg CN, Calabro F. *Neo-adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer.* World J Urol 2001; 19: 94-8.
28. Available from: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
29. *International Collaboration of Trialists: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer - A randomized controlled trial.* Lancet 1999; 354: 533-40.
30. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, et al. *SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer.* Proc Natl Acad Sci USA 2001; 20: 2a.
31. Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al. *Integrated Therapy for locally advanced bladder cancer: Adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC.* J Clin Oncol 2001; 19: 4005-13.
32. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brooks S. *Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 247-54.
33. Heer HW, Bajorin DF, Scher HI. *Neo-adjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome.* J Clin Oncol 1998; 16: 1298-301.
34. Montie JE. *Against bladder sparing surgery.* J Urol 1999; 162: 452-7.
35. 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 2000; 17: 3068-77.
36. Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornnagel JH, et al. *Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924.* J Clin Oncol 2001; 19: 2638-46.
37. Kuball J, wen SF, Leissner J, et al. *Successful adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation.* J Clin Oncol 2002; 20: 957-65.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Milecki**
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. (061) 854 05 35
e-mail: pmilecki@wco.pl