

PERIOPERATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana in Medicinska fakulteta UL

Izvleček

Urotelni karcinom zgornjih sečil (angl. *Upper Tract Urothelial Carcinoma*, UTUC) je redek, a agresiven rak, za katerega je značilno visoko tveganje za ponovitev oziroma razsoj. Perioperativno sistemsko zdravljenje lahko pomembno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in izboljša preživetje. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze III POUT trenutno predstavljajo najvišjo raven dokazov, da adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z UTUC po radikalni nefrektomiji z ureterektomijo izboljša dolgoročni izhod te bolezni. Bolniki z UTUC so bili vključeni tudi v raziskave, ki so preskušale adjuvantno imunoterapijo, vendar rezultati podanaliz kažejo, da je dopolnilno zdravljenje z imunoterapijo morda manj učinkovito pri bolnikih z UTUC kot pri bolnikih z rakom sečnega mehurja. Neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo se zaradi ohranjene ledvične funkcije pred nefrektomijo z ureterektomijo zdi smiselno, vendar ta pristop do danes ni bil preskušan v kliničnih raziskavah faze III. Prispevek povzema ključna spoznanja o perioperativnem sistemskem zdravljenju bolnikov z UTUC.

Uvod

Standardno zdravljenje lokalizirane bolezni je radikalna nefrektomija z ureterektomijo (RNU), vendar sama operacija pogosto ni zadostna pri bolnikih z visokorizičnim UTUC (\geq pT2 ali N+). Vloga perioperativnega sistema zdravljenja pri UTUC je bila zaradi redkosti bolezni in pomanjkanja večjih randomiziranih študij dolgo nejasna.

Neoadjuvantno zdravljenje

Neoadjuvantno zdravljenje ima v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem potencialno prednost, saj bolniki kemoterapijo na osnovi platine prejmejo pred nefrektomijo, torej pred poslabšanjem ledvične funkcije. Večina bolnikov po operaciji zaradi oslabiljene ledvične funkcije namreč ni primernih za zdravljenje s cisplatinom. Do danes so bili objavljeni izsledki dveh manjših kliničnih raziskav faze II, ki sta preskušali kemoterapijo s cisplatinom pri bolnikih z UTUC. V teh dveh raziskavah je bil dosežen popoln patološki odgovor (pCR) pri 14–19 % bolnikov, patološki odgovor (\leq pT1N0) pa pri 61–63 % bolnikov.

V raziskavi faze II iINDUCT (GETUG V 08) je pCR bil dosežen pri 13 % bolnikov zdravljenih z durvalumabom in s cisplatinom ter pri 5 % bolnikov zdravljenih z durvalumabom in s karboplatinom. Patološki odgovor (\leq pT1N0) je bil dosežen pri 63% oziroma 47 % bolnikov. Za neoadjuvantni pristop pri UTUC trenutno ni na voljo podatkov iz randomiziranih raziskav faze III.

Adjuvantno zdravljenje

Izsledki randomizirane klinične raziskave faze III POUT jasno potrjujejo učinkovitost adjuvantne kemoterapije s platino pri bolnikih s pT2–T4 in/ali N+ UTUC. Bolniki, zdravljeni s kemoterapijo, so imeli signifikantno manj ponovitev bolezni (5-letno preživetje brez ponovitve 62 % proti 45 %; HR 0,55) ter trend k boljšemu celokupnemu preživetju (66 % proti 57 %). Korist kemoterapije je bila opažena v vseh podskupinah bolnikov, tudi pri tistih, ki so zaradi slabše ledvične funkcije prejeli karboplatin.

Podanalize raziskav, ki so preskušale adjuvantno imunoterapijo, kažejo, da imajo lahko tudi bolniki z UTUC določeno korist, čeprav se zdi da je ta manj izrazita kot pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečnega mehurja.

Zaključek

Perioperativno sistemsko zdravljenje lahko pomembno izboljša izhod pri bolnikih z visokorizičnim UTUC. Adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo s platino je danes standardno zdravljenje. Bolniki, ki niso primerni za cisplatin, lahko prejmejo kemoterapijo s karboplatinom ali imunoterapijo. Neoadjuvantno zdravljenje s kemoterapijo, čeprav manj preizkušeno, je smiselno pri bolnikih, pri katerih po nefrektomiji pričakujemo znatno poslabšanje ledvične funkcije.

Literatura

1. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, et al. Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):690-698.
2. Coleman JA, Yip W, Wong NC, et al. Multicenter phase II clinical trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 10;41(8):1618-1625.
3. Houédé N, Chevallier T, Audenet F, et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Durvalumab Plus Gemcitabine/Cisplatin or Carboplatin in Patients With Operable High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma: The iINDUCT-GETUG V08 Trial. *J Clin Oncol.* 2025 May;43(13):1578-1586.
4. Alison Jane Birtle, Robert Jones, John Cheste, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. *J Clin Oncol.* 2024 May 1;42(13):1466-1471.