

Received: 06.07.2017
Accepted: 24.01.2018
Published: 17.05.2018

Badania nad nowymi lekami w terapii raka pęcherza moczowego

Research on new drugs in the therapy of bladder cancer (BC)

Karolina Jurkowska¹, Anna Długosz²

¹ Studenckie Toksykologiczne Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Tak jak w innych nowotworach, również w raku pęcherza moczowego (RPM) trwają poszukiwania skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii. Najwięcej uwagi poświęca się terapiom przeciwciałami monoklonalnymi, celowanym czy immunoterapii. Obecnie prowadzone są liczne badania przedkliniczne oraz kliniczne nad zastosowaniem nowych leków w raku pęcherza. Najwięcej nadziei wiąże się z przeciwciałami monoklonalnymi, będącymi inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Od niedawna dwa leki z tej grupy (Atezolizumab oraz Nivolumab) zostały zatwierdzone przez Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu chorych z rakiem pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC). Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem innych przeciwciał z tej grupy m.in.: Pembrolizumabu. Wiele uwagi poświęca się też terapiom celowanym. Badane są inhibitory VEGF (receptor dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego), EGFR (receptor nabłonkowego czynnika wzrostu) czy HER-2 (ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2) oraz inhibitory kinazy mTOR. Leki te są także badane w terapiach skojarzonych z cytostatykami. Poszukiwane są także alternatywne dla terapii BCG (Bacillus Calmette-Guérin) w raku nienaciekającym błonę mięśniową pęcherza (NMBIC). Trwają prace nad zastosowaniem nowych szczepionek oraz innych nowoczesnych immunoterapii m.in. z zastosowaniem IL-12. Celem pracy jest przedstawienie nowych kierunków leczenia raka pęcherza, czyli jakich zmian w terapii można oczekiwać w przyszłości. Dokonano przeglądu leków znajdujących się w badaniach klinicznych i tych, które już zarejestrowano w innych krajach. Opisano najnowsze rozwiązania terapeutyczne, oparte na lekach, które w przyszłości mogą zastąpić tradycyjną chemioterapię.

Słowa kluczowe:

rak pęcherza moczowego • immunoterapia • terapia celowana • inhibitory VEGFR • EGFR

Summary

New, more effective and safer therapies in bladder cancer are being developed. Most attention is focused on monoclonal antibody therapies, targeted therapies and immunotherapy. Numerous pre-clinical and clinical studies on the use of the new drugs in bladder cancer are currently in progress. The great hope is associated with monoclonal antibodies, which are immune checkpoint inhibitors. Last year, two drugs from this group (Atezolizumab and Nivolumab) have been approved by Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of muscle invasive bladder cancer (MIBC). Other monoclonal antibodies in this group such as Pembrolizumab are also in clinical trials. Much attention is also focused on targeted therapies. Inhibitors of: VEGF (vascular endothelial growth factor), EGFR (epidermal growth factor receptor), HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) and mTOR kinase are examined in bladder cancer. These

	drugs are often studied as a combination therapy with chemioterapeutic agents. Alternatives for BCG (Bacillus Calmette-Guérin) therapy in non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) are also being developed. Research on the use of new vaccines and other immunotherapies (e.g. IL-12 therapy) are underway. The aim of this paper is to present the direction of current trends in bladder cancer treatment and what changes in therapy we can expect in the future. The drugs in clinical trials and those already registered in other countries have been reviewed. The latest drug-based therapeutic solutions have been described, which can replace traditional chemotherapy in the future.
Keywords:	bladder cancer • immunotherapy • targeted therapy • inhibitors VEGFR • EGFR
GICID	01.3001.0012.0539
DOI:	10.5604/01.3001.0012.0539
Word count:	2926
Tables:	-
Figures:	3
References:	33

Adres autorki: prof. dr hab. Anna Długosz, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław; e-mail: anna.dlugosz@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AKT** – kinaza serynowo-treoninowa (serine/threonine kinase Akt); **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen-presenting cell); **ATP** – adenylozotrifosforan; **BCG** – Bacillus Calmette-Guérin; **CTLA-4** – antygen związany z limfocytami T cytotoksycznymi (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4); **DAMPs** – wzorce molekularne uszkodzenia (danger associated molecular patterns); **DEPDC1** – białko zawierające domenę DEP (DEP domain-containing protein 1); **EGFR** – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor); **FDA** – Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **FKBP-12** – białko wiążące takrolimus (tacrolimus binding protein 12); **GCV** – gancyklowir; **HEGF** – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu (human epidermal growth factor); **HER-2** – ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2); **HIF-1** – czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją (hypoxia inducible factor); **HLA-A** – antygen ludzkich leukocytów (human leukocyte antigens); **HMBG1** – białko grupy wysokiej mobilności-1 (high mobility group box 1 protein); **Hsp** – białka szoku termicznego (heat shock proteins); **IFN-γ** – interferon γ; **IL-12** – interleukina 12; **iNOS** – syntaza tlenu azotu (nitric-oxide synthase); **KT** – kinaza tymidynowa (thymidine kinase); **MDSC** – komórki supresyjne linii mieloidalnej (myeloid-derived suppressor cells); **MIBC** – rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (muscle invasive bladder cancer); **mTOR** – kinaza mTOR (mammalian target of rapamycin); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **NMBIC** – rak pęcherza moczowego nienaciekający błonę mięśniową (non-muscle invasive bladder cancer); **PD-1** – receptor dla liganda programowanej śmierci (programmed cell death receptor 1); **PD-L1** – ligand programowanej śmierci (programmed death-ligand); **PI3K** – kinaza 3-fosfatydoinozytolu (phosphoinositide 3-kinase); **pSV** – pseudowirion wirusa brodawczaka ludzkiego; **PTEN** – białko wykazujące aktywność fosfatazy białkowej i lipidowej (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten); **Ras** – białko RAS (RAS protein); **RPM** – rak pęcherza moczowego; **TILs** – limfocyty naciekające nowotwór (tumor-infiltrating lymphocytes); **TIMP** – tkankowe inhibitory metaloproteinaz (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases); **TLRs** – receptory toll-podobne (toll-like receptors); **TURBT** – elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego (transurethral resection of bladder tumor); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Rak pęcherza moczowego jest drugim, najczęściej diagnozowanym nowotworem układu moczowo-płciowego w Europie [18]. W Polsce z powodu tego nowotworu jest wysoka umieralność. Nowotwór charakteryzuje się bardzo częstymi nawrotami oraz dużym ryzykiem progresji.

Progresja do postaci naciekającej błonę mięśniową jest obserwowana u 20% pacjentów z pierwotnie rozpoznaną postacią nienaciekającą mięśniówkę pęcherza moczowego. W 50-70% przypadków obserwuje się też nawroty choroby w okresie 5 lat po wykonaniu TURBT (przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego) [17]. Stosowane obecnie metody leczenia nie zapewniają wystarczającej

skuteczności i nie zapobiegają występowaniu wznowy choroby. Metody te, obejmujące zarówno postępowanie chirurgiczne m.in. przezcewkową resekcję nowotworu TURBT, schematy lecznicze stosowane w chemioterapii (MVAC, MVEC, CM, GC, G-CSF), terapię BCG itd. opisano wcześniej [25]. Często obserwuje się liczne działania niepożądane podczas leczenia standardową chemioterapią. Dlatego też, wciąż trwają poszukiwania nowoczesnych metod leczenia [4]. Poniżej przedstawiono wybrane terapie w raku pęcherza moczowego, które są przedmiotem badań klinicznych i przedklinicznych.

IL-12 I CHITOZAN

Standardem w raku pęcherza moczowego nienaciekającego błonę mięśniową (NMBIC) pozostaje przezcewkowa elektroresekcja guza (TURBT) oraz immunoterapia z udziałem szczepionki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Jednak u 30-35% pacjentów stosujących BCG nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie. Z tego powodu wciąż potrzebne są nowe, skuteczniejsze metody. Trwają prace nad zastosowaniem dopęcherzowo interleukiny-12 (IL-12) i chitozanu w NMBIC. IL-12 działa stymulująco na układ immunologiczny oraz zmniejsza stan immunosupresji w komórkach nowotworu. Chitozan (biopolimer, polisacharyd mukoadhezyjny) ma zwiększyć wnikanie IL-12 wewnątrz komórek urothelium. W badaniach na zwierzętach u 90% wykazano zanik guzów nowotworowych oraz zaobserwowano występowanie swoistej pamięci immunologicznej, zapewniającej ochronę przed wznową raka. Interleukina-12 zwiększa, za pośrednictwem interferonu gamma (IFN- γ), infiltrację limfocytów T CD3+, CD8+, CD4+ oraz aktywuje limfocyty naciekające na guza TILs (tumor infiltrating lymphocytes), a także zmniejsza liczbę limfocytów Treg i komórek MDSC (myeloid-derived suppressor cells) [30, 31]. Nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych z wykorzystaniem powyższej terapii. IL-12 znajduje się w I fazie badań klinicznych w połączeniu z transtuzumabem (przeciwciałem monoklonalnym anti-HER-2) w różnych nowotworach, w tym nawracającym raku pęcherza moczowego [7].

SZCZEPIONKA S-288310

Alternatywą dla BCG może się okazać immunoterapia z udziałem szczepionki S-288310. Jej działanie polega na aktywacji limfocytów T cytotoksycznych. Szczepionka składa się z 2 pochodnych onkoantygenów HLA-A 24:02 zależnych: DEPDC1 (DEP domain-containing 1) i MPHOSPH1 (M-phase phosphoprotein 1). W badaniach klinicznych prowadzonych nad wykorzystaniem tej terapii wykazano jej dużą skuteczność. Szczepionka była też dobrze tolerowana przez pacjentów. Kryterium koniecznym do uczestnictwa w badaniu była nasilona ekspresja genu HLA-A 24:02 [24].

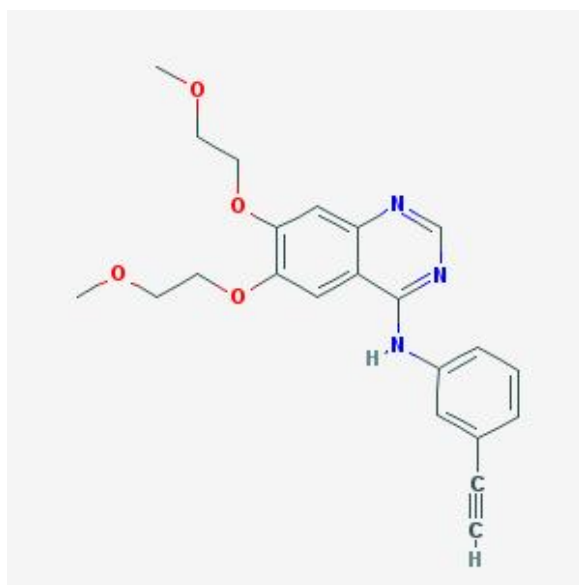
IMMUNOTERAPIA P-MAPA Z CISPLATYNĄ

Innym rodzajem immunoterapii, który w przyszłości może mieć zastosowanie w terapii NMIBC jest lecze-

nie P-MAPA z cisplatyną. P-MAPA (protein aggregate magnesium-ammonium phospholipoleate-palmitoleate anhydride) jest kompleksem o działaniu stymulującym układ odpornościowy. P-MAPA jest biopolimerem otrzymanym w wyniku fermentacji *Aspergillus oryzae*. Wykazano, że jest zdolny do zmniejszania stanu immunosupresji spowodowanej przez nowotwór. Mechanizm działania opiera się na aktywacji receptorów TLRs (Toll-like receptors), zwiększeniu poziomu endostatyny, zmniejszeniu VEGF (vascular endothelial growth factor), wytwarzaniu iNOS (syntaza tlenu azotu) i aktywacji ścieżki sygnałowej interferonu [11]. Nasila to proces apoptozy, hamuje angiogenezę, proliferację i ekspansję nowotworu. Zauważono obniżone poziomy białek PI3K/AKT i NF- κ B (biorących udział w hamowaniu apoptozy, indukcji proliferacji) oraz wyższy poziom białka PTEN (hamującej ścieżkę PI3K/AKT, NF- κ B i indukującej apoptozę). W badaniach *in vivo* zaobserwowano zmniejszoną progresję raka u 80% zwierząt traktowanych P-MAPA, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z cisplatyną. Badano także P-MAPA w połączeniu z doksorubicyną. Nie przyniosło jednak oczekiwanych skutków. Może być to spowodowane obniżonym poziomem IFN- γ podczas terapii doksorubicyną, bo osłabia działanie P-MAPA. P-MAPA z cisplatyną wydaje się obiecującą terapią, zwłaszcza dla pacjentów z NMIBC po nieudanym leczeniu BCG [8]. Podobnie jak w terapii IL-12/chitozan, nie były jeszcze prowadzone badania kliniczne nad zastosowaniem P-MAPA.

GANCYKLOWIR W RAKU PĘCHERZA

Nowym kierunkiem badań nad terapiami w raku pęcherza jest inicjowanie śmierci komórek nowotworu przez działanie układu immunologicznego. Jednym z takich rozwiązań jest dopęcherzowa terapia pSV-KT/GCV.



Ryc. 1. Erlotinib - struktura chemiczna (źródło: [22])

Polega na wprowadzeniu za pomocą wektora – pseudowirionu wirusa brodawczaka ludzkiego (pSV), tzw. genu samobójczego kinazy tymidynowej (KT) oraz gancyklowiru (GCV). Gancyklowir jest syntetyczną pochodną guaniny, dotychczas stosowany jako lek przeciwwirusowy. Wektor pSV wiąże się z siarczanem heparanu, czyli polisacharydem znajdującym się w błonie podstawnej, macierzy zewnątrzkomórkowej oraz powierzchni komórek nowotworu. Wprowadzony pseudowirion, GCV oraz gen kinazy tymidynowej wykazuje 10-krotnie większe powinowactwo do komórek guza. W komórkach nowotworu następuje więc nasilona ekspresja kinazy tymidynowej, która jest katalizatorem reakcji fosforylacji GCV. Jest to pierwszy etap aktywacji tego leku. Dwie kolejne reakcje fosforylacji zachodzą za pośrednictwem endogennych kinaz. Powstała aktywna postać leku – trifosforan gancyklowiru zostaje wbudowywany przez polimerazy do łańcucha DNA, jako fałszywy nukleotyd. Powoduje to terminację łańcucha, indukcję apoptozy oraz śmierć komórki (TCD – tumor cell death) [13]. W wyniku działania czynników cytotoksycznych oraz podczas apoptozy komórki nowotworowe wydzielają biomolekuły DAMPs (danger-associated molecular patterns). Pozwalają na rozpoznanie ich przez komórki prezentujące antygen (APC) i zapoczątkowanie odpowiedzi immunologicznej, m.in. przez komórki dendrytyczne aktywujące limfocyty T CD8+. Wśród cząsteczek DAMPs można wyróżnić: ATP, kaltretikulinę, białka szoku termicznego (Hsp), białka HMBG1 i in. [16]. W badaniach na zwierzętach zauważono, że terapia pSV-KT/GCV powoduje śmierć komórek guza za pośrednictwem układu immunologicznego. Zwiększyła znacząco czas przeżycia badanych zwierząt. W badaniach na liniach komórkowych MB-49 także wykazano jej skuteczność. Wyniki są obiecujące i wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, w kierunku zastosowania dopęcherzowego pSV/KT/GCV [13]. Przewiduje się, że tak jak w przypadku podobnych terapii, stosowane będą w połączeniu z innymi lekami.

TERAPIE CELOWANE

Dzięki opracowaniu Atlasu Genomu Raka (The Cancer Genome Atlas) możliwe stało się poznanie mutacji oraz ścieżek sygnałowych w komórkach nowotworowych, które mogą być punktem uchwytu nowych terapii. Inne badania nad ekspresją genów VEGF (vascular endothelial growth factor) i TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases) w raku pęcherza wskazujące na ich rolę w progresji choroby również uzasadniają badania nad terapią celowaną [33]. Prowadzone są obecnie badania nad inhibitorami EGFR, HEGF, HER-2, VEGF w terapii MIBC. EGFR (epidermal growth factor receptor), czyli receptor naskórkowego czynnika wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej jest związany z progresją i chemioopornością raka pęcherza moczowego. Wykazano nasiloną ekspresję genu kodującego EGFR i innych białek uczestniczących w tej samej kaskadzie sygnałowej w 25% badanych MIBC. W badaniach na liniach komórkowych wykazano działanie hamujące proliferację komó-

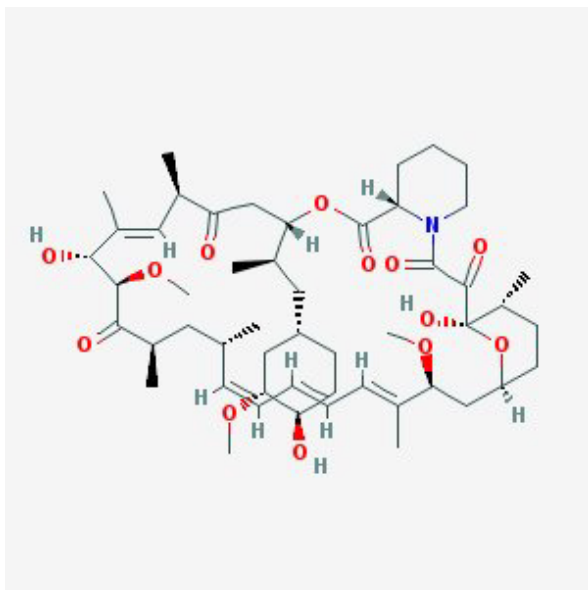
rek nowotworu przez Erlotinib – inhibitor EGFR [1]. Erlotinib (ryc.1) jest pochodną chinazolini, która wiąże się z kinazą tyrozynową EGFR i hamuje jej aktywację [22]. Badania *in vitro* wykazały także skuteczność Cetuximabu – przeciwciała monoklonalnego anty-EGFR [10]. Nie potwierdzono jednak skuteczności leku w badaniach klinicznych [14]. Wiele badań klinicznych z wykorzystaniem przeciwciał nie wykazało większej skuteczności w porównaniu z systemową chemioterapią. W badaniach tych nie uwzględniono jednak kryterium ekspresji EGFR. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem erlotynibu w terapii neoadiuwantowej. W badaniach drugiej fazy wykazano, że może być skuteczna u pacjentów z MIBC [29]. Prowadzone są także badania nad zastosowaniem inhibitorów HER-2. Receptor HER-2 należy także do rodziny receptorów EGFR. W raku pęcherza bada się Trastuzumab – przeciwciała monoklonalne anty-HER-2 oraz Lapatinib – inhibitor HER-2 i EGFR. Obie substancje są badane z chemioterapią [4].

INHIBITORY KINAZY mTOR

Punktem uchwytu leków przeciwnowotworowych może być także kinaza mTOR. Kinaza mTOR reguluje wiele szlaków sygnałowych, odpowiedzialnych za proliferację, angiogenezę czy wzrost komórki. Inhibitory mTOR, takie jak Everolimus i Sirolimus (rapamycyna) znane są jako leki immunosupresyjne. Zaliczane są do grupy antybiotyków makrolidowych. Sirolimus (ryc. 2) jest związkiem naturalnym, otrzymywanym ze *Streptomyces hygroscopicus*, Everolimus (ryc. 3) jest jego pochodną [21, 23]. Obecnie są prowadzone badania nad wykorzystaniem ich w terapii m.in.: raka pęcherza moczowego. Mechanizm działania polega na wiązaniu się leku z białkiem FKBP-12 i utworzeniu kompleksu hamującego aktywność mTOR. Skutkiem jest zatrzymanie cyklu komórkowego, hamowanie proliferacji, angiogenezy oraz dostarczenia glukozy do komórek. Proces angiogenezy jest hamowany przez zmniejszenie ekspresji HIF-1 (hypoxia-inducible factor), czyli czynnika indukowanego hipoksją, który obniża poziom naczyniowego czynnika wzrostu VEGF [28]. Everolimus został zarejestrowany przez FDA w terapii nowotworów nerki i guzów neuroendokrynnych trzustki. Udowodniono skuteczność everolimusu w RPM w badaniach *in vitro* oraz w badaniach na zwierzętach [5, 32]. W badaniach klinicznych drugiej fazy, wykazano skuteczność leku w zaawansowanym raku pęcherza. W badaniu wzięli udział pacjenci z przerzutowym RPM, po niepowodzeniu tradycyjnej terapii. Kryterium klasyfikacji były m.in. wyniki badań potwierdzające nasiloną ekspresję szlaków kinazy mTOR [19]. W badaniach *in vitro* wykazano też skuteczność everolimusu z cisplatyną [27].

TERAPIA INHIBITORAMI PUNKTÓW KONTROLNYCH ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Najbardziej obiecującą metodą okazała się terapia inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Tak zwane punkty kontrolne to receptory lub cząsteczki na powierzchni komórek układu odporno-

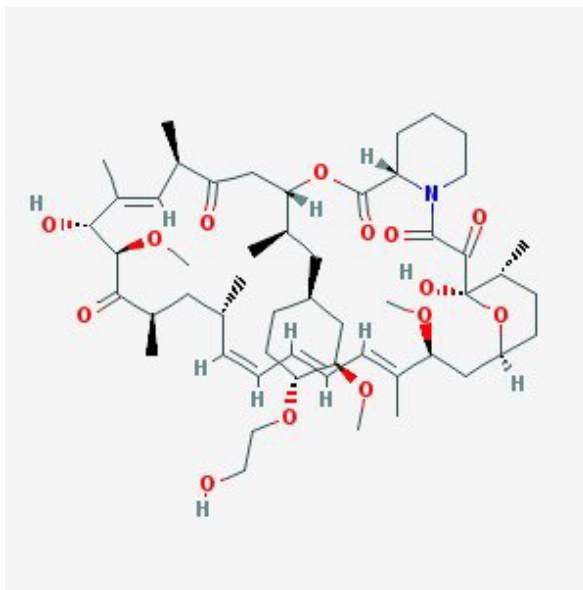


Ryc. 2. Sirolimus - struktura chemiczna (źródło: [21])

ściowego. Ich głównym zadaniem jest ochrona przed nadmierną aktywnością immunologiczną, a więc zapobieganie autoagresji. Po aktywacji takiego receptora limfocyty T rozpoznają daną komórkę jako prawidłową. Punkty kontrolne są wykorzystywane także przez komórki nowotworu w celu ucieczki przed działaniem układu immunologicznego. Dlatego też zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, blokujących receptory lub wydzielane białka umożliwia zwalczanie nowotworu przez komórki układu odpornościowego [12].

Punktem uchwytu tych przeciwciał są najczęściej, białko CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4), PD-1 (receptor liganda programowanej śmierci) PD-L1 (ligand programowanej śmierci). PD-L1 wiąże się z PD-1 na powierzchni limfocytów T, B lub makrofagów hamując ich aktywność. PD-L1 jest wydzielana na powierzchni nowotworów, takich jak: czerniak, rak nerki, płuc, szyi i głowy, jajnika, nowotwory układu krwiotwórczego [3].

Pierwszym zarejestrowanym inhibitorem punktów kontrolnych w MIBC jest Atezolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1 klasy IgG1, blokujące połączenie PD-L1 z receptorami PD-1 i B 7.1. Zarejestrowany przez FDA w maju 2016 r. obecnie czeka na rejestrację w Europie. Wskazany jest u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza, u których terapia pochodnymi platyny jest nieskuteczna [15]. Atezolizumab stosowany jest także w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, a także badany w czerniaku lub opornym raku piersi [2]. Obecnie prowadzi się wiele badań klinicznych nad wykorzystaniem innych przeciwciał monoklonalnych w terapii raka pęcherza będących inhibitorami punktów kontrolnych. Są to m.in.: Iplimumab – stosowany obecnie w terapii czerniaka, przeciwciało anty CTLA-4, czy Pembrolizumab i Nivolumab – monoklonalne przeciwciała anty PD-1 [3].



Ryc. 3. Everolimus - struktura chemiczna (źródło: [23])

Nivolumab jest drugim zarejestrowanym przez FDA (w lutym 2017) inhibitorem punktów kontrolnych w terapii przerzutowego raka pęcherza [4].

INNE

Podjęto także próby zastosowania w raku nienaciekającym błonę mięśniową pęcherza mocowego inhibitora COX-2 Celekoksylu [6]. W razie występowania przerzutów do kości badany jest Denosumab [26]. W przypadku NMBIC prowadzone są liczne próby kliniczne nad zastosowaniem nowych schematów terapeutycznych m.in. z BCG. W NMIBC także próbuje się zastosować atezolizumab i inne inhibitory punktów kontrolnych. Badane są także nowe cytostatyki, takie jak Cabazitaksel z grupy taksanów oraz Eribulina, syntetyczna pochodna hali-chondryny B otrzymywanej z *Halichondria okadaei*. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu mitozy [4, 20].

PODSUMOWANIE

Wciąż trwają poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych w raku pęcherza mocowego. Najwięcej uwagi poświęca się immunoterapii oraz terapiom celowanym. Próbuje się także zastosować znane już leki, stosowane dotychczas w innych wskazaniach niż rak pęcherza. Badane są także dotychczas znane cytostatyki, jednak w różnych schematach terapeutycznych. Intensywne prace nad nowymi rozwiązaniami w raku pęcherza mocowego zaowocowały rejestracją pierwszych od ponad 20 lat dwóch nowych przeciwciał monoklonalnych – Atezolizumabu oraz Nivolumabu. Leki te wydawały się szansą dla pacjentów, u których terapia cisplatyną nie przyniosła oczekiwanych rezultatów. Wstępne wyniki badań III fazy nie wykazały wyższości nad chemioterapią II rzutu (winflunina, paklitaksel lub docetaksel) [9]. Leki te oraz inne z tej grupy są jednak

obecnie w dalszym ciągu badane także w innych odmianach raka, m.in. w NMIBC.

Duże nadzieje są związane z terapiami celowanymi w raku pęcherza moczowego. Dzięki opracowaniu przez National Cancer Institute Atlasu Genomu Raka obserwuje się obecnie bardzo intensywne prace nad terapiami celowanymi. Stwierdzono mutacje w 32 genach w RPM. Są to m.in.: PI3K/AKT/mTOR, RTK/ras, HER-2, kodujące odpowiednie ścieżki sygnałowe będące punktami uchwytu nowych leków. Mimo wcześniejszych niezadowolających wyników w badaniach klinicznych, prowadzone są kolejne, tym razem uwzględniające nasiloną ekspresję poszczególnych ścieżek sygnałowych. Leki te, bardzo często są stosowane z tradycyjnymi cytostatykami [4].

Dzięki rozwojowi nauki możliwe stało się lepsze zrozumienie patogenety choroby, co może w przyszłości spowodować całkowitą zmianę sposobu leczenia nowotworów pęcherza. Obserwuje się tendencję do zastępowania tradycyjnej chemioterapii terapiami celowanymi lub immunoterapią. Nowe terapie, mimo że nie są pozbawione działań niepożądanych, wydają się korzystniejsze. Są przeważnie spersonalizowane, tak więc ich użycie zależy od stanu pacjenta. W najbliższym czasie można się spodziewać wprowadzenia na rynek kolejnych po Atezolizumabie nowoczesnych leków w raku pęcherza moczowego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aragon-Ching J.B., Trump D.L.: Targeted therapies in the treatment of urothelial cancers. *Urol. Oncol.*, 2017; 35: 465-472
- [2] Aydin A.M., Woldu S.L., Hutchinson R.C., Boegemann M., Bagrodia A., Lotan Y., Margulis V., Krabbe L.M.: Spotlight on atezolizumab and its potential in the treatment of advanced urothelial bladder cancer. *Onco. Targets Ther.*, 2017; 10: 1487-1502
- [3] Bellmunt J., Powles T., Vogelzang N.J.: 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
- [4] Cheetham P.J., Petrylak D.P.: New agents for the treatment of advanced bladder cancer. *Oncology*, 2016; 30: 571-579
- [5] Chiong E., Lee I.L., Dadbin A., Sabichi A.L., Harris L., Urbauer D., McConkey D.J., Dickstein R.J., Cheng T., Grossman H.B.: Effects of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) on bladder cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 2863-2873
- [6] Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health: Celecoxib With Chemotherapy in Localized, Muscle-Invasive Bladder Cancer (BLAST) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02885974?term=Celecoxib&cond=Bladder+Cancer&rank=1> (25.06.2017)
- [7] Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health: Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0004074?term=IL-12&cond=bladder+cancer&rank=1> (25.06.2017)
- [8] Dias Q.C., Nunes I. da S., Garcia P.V., Fávoro W.J.: Potential therapeutic strategies for non – muscle invasive bladder cancer based on association of intravesical immunotherapy with P-MAPA and systemic administration of cisplatin and doxorubicin. *Int. Braz. J. Urol.*, 2016; 42: 942-954
- [9] F. Hoffmann-La Roche Ltd.: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-05-10.html> (24.09.2017)
- [10] Fleshman J., Network C.A., Cancer P., Network A.: Bladder cancers respond to EGFR inhibitors. *Cancer Discov.*, 2014; 4: 980-981
- [11] Garcia P.V., Seiva F.R., Carniato A.P., de Mello Junior W., Duran N., Macedo A.M., de Oliveira A.G., Romih R., Nunes I. da S., Nunes O. da S., Favaro W.J.: Increased toll-like receptors and p53 levels regulate apoptosis and angiogenesis in non-muscle invasive bladder cancer: mechanism of action of P-MAPA biological response modifier. *BMC Cancer*, 2016; 16: 422
- [12] Grzywnowicz M., Giannopoulos K.: Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematol. Pol.*, 2012; 43: 132-145
- [13] Hojeij R., Domingos-Pereira S., Nkosi M., Gharbi D., Derré L., Schiller J.T., Jichlinski P., Nardelli-Haeffliger D.: Immunogenic human papillomavirus pseudovirus-mediated suicide-gene therapy for bladder cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17: E1125
- [14] Hussain M., Daignault S., Agarwal N., Grivas P.D., Siefker-Radtke A.O., Puzanov I., MacVicar G.R., Levine E.G., Srinivas S., Twardowski P., Eisenberger M.A., Quinn D.I., Vaishampayan U.N., Yu E.Y., Dawsey S. i wsp.: A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer*, 2014; 120: 2684-2693
- [15] Inman B.A., Longo T.A., Ramalingam S., Harrison M.R.: Atezolizumab. A PD-L1-blocking antibody for bladder cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2017; 23: 1886-1890
- [16] Inoue H., Tani K.: Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ.*, 2014; 21: 39-49
- [17] Jabłonowski Z.: Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. *Folia Medica Lodz.*, 2013; 40: 31-52
- [18] Manikandan R., Rodriguez O., Parada R., Palou Redorta J.: Non-muscle-invasive bladder cancer: what's changing and what has changed. *Urologia*, 2017; 84: 1-8
- [19] Milowsky M.I., Iyer G., Regazzi A.M., Al-Ahmadie H., Gerst S.R., Ostrovnya I., Gellert L.L., Kaplan R., Garcia-Grossman I.R., Pendse D., Balar A. V., Flaherty A.M., Trout A., Solit D.B., Bajorin D.F.: Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. *BJU Int.*, 2013; 112: 462-470
- [20] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=11354606: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11354606> (15.05.2017)
- [21] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=5284616: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284616> (15.05.2017)
- [22] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=176870: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176870> (15.05.2017)
- [23] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=6442177: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6442177> (15.05.2017)
- [24] Obara W., Eto M., Mimata H., Kohri K., Mitsuhashi N., Miura I., Shuin T., Miki T., Koie T., Fujimoto H., Minami K., Enomoto Y., Nasu T., Yoshida T., Fuse H. i wsp.: A phase I/II study of cancer peptide vaccine S-288310 in patients with advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Ann. Oncol.*, 2017; 28: 798-803

- [25] Okoń P., Zdrojowy R., Długosz A.: Standardowe leczenie w raku pęcherza moczowego. *Farm. Pol.*, 2017; 73: 482-486
- [26] Peddi P., Lopez-Olivo M.A., Pratt G.F., Suarez-Almazor M.E.: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.*, 2013; 39: 97-104
- [27] Pinto-Leite R., Arantes-Rodrigues R., Palmeira C., Colaço B., Lopes C., Colaço A., Costa C., da Silva V.M., Oliveira P., Santos L.: Everolimus combined with cisplatin has a potential role in treatment of urothelial bladder cancer. *Biomed. Pharmacother.*, 2013; 67: 116-121
- [28] Pinto-Leite R., Arantes-Rodrigues R., Sousa N., Oliveira P.A., Santos L.: mTOR inhibitors in urinary bladder cancer. *Tumor Biol.*, 2016; 37: 11541-11551
- [29] Pruthi R.S., Nielsen M., Heathcote S., Wallen E.M., Rathmell W.K., Godley P., Whang Y., Fielding J., Schultz H., Grigson G., Smith A., Kim W.: A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int.*, 2010; 106: 349-354
- [30] Smith S.G., Baltz J.L., Koppolu B.P., Ravindranathan S., Nguyen K., Zaharoff D.A.: Immunological mechanisms of intravesical chitosan/interleukin-12 immunotherapy against murine bladder cancer. *Oncoimmunology*, 2016; 6: e1259050
- [31] Smith S.G., Koppolu B.P., Ravindranathan S., Kurtz S.L., Yang L., Katz M.D., Zaharoff D.A.: Intravesical chitosan/interleukin-12 immunotherapy induces tumor-specific systemic immunity against murine bladder cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2015; 64: 689-696
- [32] Vasconcelos-Nóbrega C., Pinto-Leite R., Arantes-Rodrigues R., Ferreira R., Brochado P., Cardoso M.L., Palmeira C., Salvador A., Guedes-Teixeira C.I., Colaço A., Palomino L.F., Lopes C., Santos L., Oliveira P.A.: In vivo and in vitro effects of RAD001 on bladder cancer. *Urol. Oncol.*, 2013; 31: 1212-1221
- [33] Wieczorek E., Jablonowski Z., Tomasik B., Konecki T., Jablonska E., Gromadzinska J., Fendler W., Sosnowski M., Wasowicz W., Reszka E.: MMP, VEGF and TIMP as prognostic factors in recurring bladder cancer. *Clin Biochem.*, 2015; 48: 1235-1240

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.