

Неoadъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против

О.Б. Карякин, А.М. Попов

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BLADDER CANCER: THE PROS AND CONS

O.B. Karyakin, A.M. Popov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

In the past 15 years, the results of studies on neoadjuvant chemotherapy have been contradictory. The 2005 meta-analysis pooled data on 3005 patients with bladder cancer. The results of the analysis show an absolute increase in survival by 5% over 5 years when neoadjuvant chemotherapy was used in combination with cisplatin in patients with T2-T4aN0 bladder cancer. These data are of clinical significance for patients with Stage 0-1 bladder cancer and creatinine clearance >50 ml/min and in those aged under 70 years.

With neoadjuvant chemotherapy used in combination with transurethral resection and radiation teletherapy, 5-survival rates are about 50%. Neoadjuvant chemotherapy with platinum agents should be used in multimodality treatment for invasive bladder cancer.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в настоящее время относится к опухолям, высокочувствительным к химиотерапевтическим препаратам. В связи с этим изучение эффективности новых комбинаций химиопрепаратов при использовании в схемах комбинированного лечения инвазивного РМП является крайне актуальным. Как известно, с началом инвазии опухоли в мышечный слой увеличивается частота метастазирования в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Анализ выживаемости и прогноз заболевания тесно коррелируют с распространенностью заболевания. Значительно ниже выживаемость при прорастании опухоли в клетчатку и наличии регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость после цистэктомии у больных без регионарных метастазов составляет 64,5%, а с поражением лимфоузлов — всего лишь 14% ($p < 0,00001$) [1].

В Российской Федерации в 2003 г. у 43,8% пациентов установлена III–IV стадия заболевания, в 5,3% случаев распространенность болезни вообще не выявлена. Число умерших на 100 вновь выявленных больных составляет 59% [2]. Эти цифры отражают как позднюю обращаемость пациентов, неточное определение стадии заболевания, так и неадекватность проведенного лечения. Основным методом лечения больных РМП в РФ остается хирургический, хотя при такой распространенности заболевания в план лечения должны включаться как химиотерапия (ХТ), так и лучевое лечение.

Эффективность неoadъювантной ХТ у больных инвазивным РМП

Неoadъювантная ХТ — вид противоопухолевого воздействия, который используется до проведения радикального лечения. У больных инвазивным РМП такая терапия проводится до цистэктомии или

лучевой терапии, а также как компонент органосохраняющего лечения.

Эффективность этого метода лечения изучается уже 15 лет. Полученные данные противоречивы, и метод имеет как сторонников, так и противников. И только в последние годы, когда комбинированная ХТ прочно заняла свое место в лечении местно-распространенного и распространенного РМП, появилась возможность обобщить результаты и сделать определенные выводы.

Каких же преимуществ можно ожидать от использования неoadъювантной ХТ?

- Воздействие на микрометастазы до начала радикального лечения.
- Оценка регрессии опухоли *in vivo* (можно добиться полной резорбции новообразования или прекратить лечение ввиду нечувствительности).
- Более эффективное распределение химиопрепарата до хирургического лечения (лучевой терапии).
- Низкая токсичность в связи с удовлетворительным статусом пациента.
- Возможность проведения органосохраняющего лечения.

К недостаткам неoadъювантной ХТ можно отнести следующее:

- отсрочка времени до проведения радикального лечения (вероятность местного роста, развитие метастазов при нечувствительности к ХТ);
- необоснованное использование ХТ у пациентов с неточно установленной стадией заболевания.

В связи с изложенным можно было ожидать увеличения продолжительности жизни после проведенного радикального лечения. Исследования начались с внедрения в лечение больных РМП препарата цисплатины.

В последующем, с развитием комбинированной ХТ, интерес к неoadъювантной ХТ возрос.

Таблица 1. Эффективность использования неоадьювантной ХТ у больных инвазивным РМП [3]

Группа	Число больных	Общая выживаемость, %		<i>p</i>	Относительный риск (95% ДИ)
		без ХТ	с ХТ		
CUETO	122	37,3	35,5	> 0,05	0,97 (0,54–1,77)
WMURG	159	40	30	> 0,05	1,11 (0,67–1,81)
ABCSG	96	41	38	> 0,05	1,33 (0,68–2,62)
GUONE	206	54	55	> 0,05	
GISTV	171	Нет данных		> 0,05	
Nordic I	325	51	58	> 0,05	
Nordic II	316	Нет данных		> 0,05	
DAVECA I	33	46	64	> 0,05	
DAVECA II	120	24	19	> 0,05	
RTOG	126	49	48	> 0,05	
EORTC	976	50	55	0,05	0,85 (0,71–1,02)
SWOG	317	42	57	0,044	0,78

В табл. 1 [3] представлены результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию неоадьювантной ХТ у больных инвазивным РМП.

Из представленных исследований в трех использовалась монотерапия цисплатиной. Кроме того, исследования различались как по количеству больных, так и по дизайну. Наибольшую ценность представляют протоколы, где включено большое количество больных и, следовательно, статистические различия в группах более достоверны. Как следует из приведенных данных, в большинстве исследований не выявлено достоверных преимуществ неоадьювантной ХТ. Для объективизации суммарных данных проводятся метаанализы.

Первый метаанализ включал 2688 больных в 9 рандомизированных исследованиях [4]. Во всех исследованиях использовалась цисплатина в качестве монотерапии или в составе комбинированной ХТ. Относительный риск для исследований с комбинированной ХТ составил 0,87 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,78–0,97, $p = 0,016$). Полученные данные эквивалентны относительному снижению риска смерти на 13% и абсолютному увеличению выживаемости на 5% в течение 5 лет (с 45 до 50%). В тех случаях, когда использовалась монотерапия цисплатиной, результаты статистически не различались ($p = 0,264$).

Последующий метаанализ показал сходные результаты, свидетельствующие в пользу ХТ [3], также с разницей в 5%. Эти данные говорят о четком преимуществе

неоадьювантной ХТ, в связи с чем она может стать новым стандартом в лечении больных инвазивным РМП.

В 2005 г. опубликованы результаты метаанализа 3005 больных с учетом индивидуальных данных пациентов. Проведенные исследования подтвердили преимущества неоадьювантной ХТ с использованием платиносодержащих препаратов. В табл. 2 [5] представлены результаты выживаемости по группам в зависимости от вида ХТ.

При комбинировании степени рисков 0,86 показано снижение риска смерти на 14% после ХТ по сравнению с контрольной группой (95% ДИ 0,77–0,95; $p = 0,003$). Эти данные говорят об абсолютном приросте выживаемости на 5% (с 45 до 50%) в течение 5 лет. Однако имеются различия по выживае-

Таблица 2. Выживаемость больных РМП в зависимости от вида ХТ

Выживаемость	Число больных / циклов	Степень риска (95% ДИ)	<i>p</i>	Выигрыш на 5 лет (95% ДИ), %
Общая				
Платина	261/376	1,15 (0,90–1,47)	0,26	-5 (-14–4)
Комбинированная поли-ХТ с платиной	1430/2433	0,86 (0,77–0,95)	0,003	5 (2–9)
Всего	1691/2890	0,89 (0,81–0,98)	0,022	4 (0–7)
Безрецидивная				
Платина	166/217	1,14 (0,83–1,55)	0,42	-5 (-16–7)
Комбинированная поли-ХТ с платиной	1681/2629	0,78 (0,71–0,86)	<0,0001	9 (5–12)
Всего	1847/2846	0,81 (0,74–0,89)	<0,0001	8 (4–11)

Таблица 3. Результаты комбинированного лечения: неоадьювантная ХТ + операция

Автор	Число больных, стадия	Число больных с ПР после поли-ХТ (%)	Вид лечения (число больных)	Скорректированная 5-летняя выживаемость, %
C. N. Sternberg [6]	87, T2a–4aNxM0	40 (46)	M-VAC + ТУР (43) M-VAC + резекция (13) M-VAC + цистэктомия (32)	71 (pT0, pT1 после поли-ХТ) 29 (≥pT2 после поли-ХТ)
H.W. Herr [7]	111, T2–3N0M0	60 (54)	M-VAC + ТУР (28) M-VAC + резекция (15) M-VAC + цистэктомия (17)	74 65
Б.П. Матвеев [8]	87, T2–3aN0M0	12 (13,8)	M-VAC + ТУР (56) M-VAC + резекция (31)	74,9 75,6

Примечание. ПР – полная регрессия. В работе [7] приведены показатели 10-летней выживаемости.

мости в подгруппах, выделяемых в зависимости от стадии, возраста, статуса активности и т.д. Полученные данные подтверждают увеличение выживаемости на 5%. Это означает, что из 20 пролеченных пациентов 19 не получили выигрыша от проведенного лечения, что может быть обусловлено как низкой эффективностью ХТ, так и недостаточно корректным проведением исследований, включенных в метаанализ.

Исследования различались не только по схемам ХТ, но и по стадиям, возрасту, прогнозу заболевания и т.д. В протоколы включались пациенты с T2, T3 и T4, хотя течение и исход болезни у всех разные. В случаях T2 около 80% больных могут быть излечены или наблюдаться свыше 5 лет. В связи с неоднородностью когорты пациентов преимущество в 5% должно расцениваться как суммарный результат лечения пациентов с более длительной и более короткой продолжительностью жизни.

Таким образом, проведенный метаанализ продемонстрировал отчетливое преимущество неоадьювантной ХТ на базе препаратов цисплатины у пациентов с T2–4aN0. Тем не менее эти результаты имеют клиническую значимость в тех случаях, когда статус активности соответствует 0–1, клиренс креатинина превышает 50 мл/мин, а возраст больных менее 70 лет. Другой когорте пациентов (30–40%) – старше 70 лет, со статусом активности 1–3 и нарушениями функции почек в результате такого лечения не удастся увеличить

продолжительность жизни. Для улучшения результатов лечения этих больных необходимо разрабатывать другие подходы.

Неоадьювантная ХТ в органосохраняющем лечении

Цистэктомия до настоящего времени остается стандартным методом лечения инвазивного РМП. С другой стороны, у ряда больных имеется возможность сохранения органа без ущерба для продолжительности жизни.

Благоприятными прогностическими факторами для проведения органосохраняющего лечения являются:

- размер солитарной опухоли не более 5 см;
- отсутствие гидронефроза;
- папиллярное строение опухоли;
- «видимое» полное удаление опухоли с помощью трансуретральной резекции (ТУР);
- полная регрессия опухоли после индукционной ХТ.

В настоящее время существуют различные варианты органосохраняющего лечения. Условно их можно разделить на две группы. Первую составляют ТУР, резекция мочевого пузыря, дистанционная лучевая терапия. Вторая группа – различные комбинации вышеуказанных методов в сочетании с ХТ и/или брахитерапией.

Системная ХТ используется как один из компонентов комбинированного лечения больных инвазивным РМП.

Таблица 4. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения с использованием ТУР, ХТ, ДЛТ

Автор	Стадия заболевания (число больных)	Схема лечения	Скорректированная 5-летняя выживаемость, %	Выживаемость с интактным мочевым пузырем, %
J. Cervek [9]	T1–4 (105)	ТУР + поли-ХТ CMV + ДЛТ СОД 50–60 Гр + цисплатин	58	45
F. Arias [10]	T2–4 (50)	ТУР + поли-ХТ M-VAC + ДЛТ СОД 65 Гр + цисплатин	48	—
L.A. Kachnic [11]	T2–T4a (106)	ТУР + CMV + ДЛТ СОД 64,8 Гр + цисплатин	52	43

Примечание. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, СОД – суммарная облучающая доза. В работе [9] приведены данные 4-летнего наблюдения.

В неоадьювантном режиме ХТ может применяться перед органосохраняющими вмешательствами (лучевой терапией). В данной ситуации этот метод воздействия служит своего рода маркером чувствительности опухоли *in vivo* и позволяет отобрать пациентов для органосберегающей тактики, о чем упоминалось выше. В табл. 3 представлены результаты подобных работ.

Выживаемость пациентов, ответивших на химиотерапевтическое воздействие, значительно выше по сравнению с больными, у которых определялась мышечно-инвазивная форма опухоли в момент оперативного вмешательства [6]. В исследовании Н.В. Негг и соавт. [7] 10-летняя выживаемость сопоставима с таковой после удаления мочевого пузыря, но авторами представлены результаты лечения больных, достигших полной регрессии после неоадьювантной ХТ. В ГУ РОНЦ РАМН также продемонстрирована высокая эффективность органосохраняющего лечения [8]. Однако отмечено, что безрецидивная выживаемость в те же сроки оказалась ниже общей более чем в 2 раза. В связи с частыми рецидивами заболевания больным выполнялись повторные ТУР, лучевая терапия, «спасительная» цистэктомия.

Другим вариантом использования ХТ в схеме органосохраняющего лечения является ее применение на циторедуктивном этапе после ТУР экзофитной части опухоли. Основной задачей проведения ХТ в этой ситуации является профилактика метастазирования и воздействие на микрометастазы.

Отдаленные результаты скорректированной выживаемости сопоставимы с эффективностью радикальной цистэктомии (табл. 4). Следует отметить, что большинство этих пациентов имеют функционирующий мочевой пузырь без признаков опухоли.

Сложно однозначно высказаться об истинном значении неоадьювантной ХТ в схемах органосохраняющего лечения, представленных в табл. 4. Более того, рандомизированное исследование W.U. Shipley и соавт. [12] не выявило преимуществ в выживаемости в группе пациентов, у которых использовалась неоадьювантная ХТ, по сравнению с больными, которым проводилась только ТУР с последующей сочетанной химиолучевой терапией. Однако в это исследование был включен 121 больной, что недостаточно для обнаружения 5% преимущества. Тем не менее мультимодальный подход, сочетающий эндоскопическую хирургию, химио- и лучевую терапию, является наиболее эффективным методом органосохраняющего лечения.

Заключение

Анализ результатов лечения более 3000 больных инвазивным РМП выявил статистически достоверное преимущество в выживаемости при использовании неоадьювантной ХТ. Ее применение в виде комбинированных платиносодержащих схем позволило добиться 5% увеличения в общей и 9% — безрецидивной выживаемости.

При органосохраняющей тактике назначение неоадьювантной ХТ как одного из высокоэффективных видов лечения переходноклеточного РМП, на наш взгляд, также является целесообразным.

Разработка органосохраняющих методов лечения инвазивных форм заболевания, использование неоадьювантной ХТ у больных, имеющих благоприятные факторы прогноза, позволяют увеличить продолжительность жизни больных и в более чем половине случаев сохранить функционирующий орган.

Таким образом, можно высказаться за проведение неоадьювантной ХТ у данной категории больных.

Литература

1. Bassi P., Ferrante G.D., Piazza N. et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494–7.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. *Онкоурология* 2005;1: 3–6.
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48 (2):202–5.
4. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003;361:1927–34.
5. Pectasides D., Pectasides M., Nikolaou M. et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol* 2005;48(1):60–7.
6. Sternberg C.N., Pansadoro V., Calabro F. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Oncol* 1999;11: 1301–5.
7. Herr H.W., Bajorin D.F., Scher H.I. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16: 1298–301.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. *Урология* 2002;3: 3–5.
9. Cervek J. et al. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41(2): 273–8.
10. Arias F., Dominguez M.A., Martinez E. et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47 (2):373–8.
11. Kachnic L.A., Kaufman D.S., Heney N.M. et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 1022–9.
12. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16 (11): 3576–83.