УДК 616.62-006.6
https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158

Рак мочевого пузыря: вопросы, требующие дополнительного изучения

© Иван А. Рожков, Пётр В. Булычкин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина [Москва, Россия]

Аннотация

В статье обсуждаются вопросы, касающиеся лечения больных с местнораспространённым раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; тримодальная терапия; химиолучевая терапия; цистэктомия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов: Авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку статьи.
✉ **Корреспондирующий автор:** Иван Алексеевич Рожков; ivanrozhkoff@yandex.ru
Поступила в редакцию: 17.05.2024. **Принята к публикации:** 09.07.2024. **Опубликована:** 26.08.2024.
Для цитирования: Рожков И.А., Булычкин П.В. Рак мочевого пузыря: вопросы, требующие дополнительного изучения *Вестник урологии.* 2024;12(4):155-158. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158.

Bladder cancer: issues requiring further research

© Ivan A. Rozhkov, Pyotr V. Bulychkin

Blokhin National Medical Research Centre for Oncology [Moscow, Russian Federation]

Abstract

The article discusses issues related to the treatment of patients diagnosed with locally advanced bladder cancer.

Keywords: bladder cancer; trimodal therapy; chemoradiotherapy; cystectomy

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.
Authors' contribution: The authors made equivalent contributions to the article.
✉ **Corresponding author:** Ivan Alekseevich Rozhkov; ivanrozhkoff@yandex.ru
Received: 05/17/2024. **Accepted:** 07/09/2024. **Published:** 08/26/2024.
For citation: Rozhkov I.A., Bulychkin P.V. Bladder cancer: Bladder cancer: issues requiring further research. *Urology Herald.* 2024;12(4):155-158. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-155-158.

На симпозиуме Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по раку мочеполовой системы в Сан-Франциско в 2024 году обсуждались стратегии лечения пациентов с раком мочевого пузыря с поражёнными тазовыми/забрюшинными лимфатическими узлами.

Доктор George Daniel Grass представил клинический случай 52-летней женщины с первично-диссеминированным раком мочевого пузыря cT3bN2M1a, которой было проведено 5 циклов полихимиотерапии по схеме ddMVAC, с полным клиническим ответом в виде отсутствия метастазов в лимфатических узлах таза и остаточной опухоли мочевого пузыря, а также 220-кратным снижением циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК).

Какие клинические вопросы остаются неясными в этой области и требуют дополнительного изучения?

1. Как лечить остаточную опухоль мочевого пузыря после химиотерапии?

Существует недостаток проспективных исследований, изучающих применение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) перед лучевой терапией. В более ранних

опубликованных научных работах использовались «устаревшие» методики лучевой терапии, которые не применяются в современной практике.

Все исследования, посвящённые данному вопросу, имели ретроспективный характер. Один из последних систематических обзоров не продемонстрировал разницы в частоте полного ответа и 5-летней общей выживаемости при добавлении НАХТ к химиолучевой терапии и химиолучевой терапии в самостоятельном варианте [1]. Таким образом, существует явная потребность в большем количестве проспективных данных при современных возможностях лучевой и системной терапии.

Опубликованное в 2022 году в Asian Journal of Urology рандомизированное исследование II фазы оценило преимущества НАХТ до лучевой терапии [2]. В это исследование были включены 40 пациентов (cT2: 45%; cT3N0: 40%; мужчины с уротелиальной карциномой), которым было проведено 3 цикла НАХТ по схеме Gem/Cis. Если у больных был зафиксирован полный (ПО) или частичный ответ (ЧО) ≥ 50% (определяемый понижением до cT1-2) на химиотерапию, им проводилась лучевая терапия (+/- химиотерапия); в противном случае пациентам выполнялась цистэктомия. Первичная конечная точка в виде полного или частичного ответа на НАХТ была зарегистрирована у 87,5% пациентов (ПО: 22,5%, ЧО ≥ 50%: 65%). Также авторы продемонстрировали, что у больных с ПО наблюдалось улучшение показателей локального контроля на 30% за 3 года по сравнению с больными, у которых был достигнут частичный ответ.

2. Как лучше всего лечить метастатически поражённые тазовые лимфатические узлы?

Недавний ретроспективный анализ 4 центров из Великобритании оценил радикальные и паллиативные подходы к лечению 287 больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах и отсутствием отдалённых метастазов [3]. Радикальным лечением считалась цистэктомия+/–химиотерапия или лучевая/химиолучевая терапия. В исследование были включены больные со следующими характеристиками:

- группа лучевой терапии: 68% cT3/4 и 93% cN1–2 (69% получают НАХТ);
- группа цистэктомии: 47% pT3/4 и 45% pN1–2 (42% без статуса N, 45% получают НАХТ).

Больные в группе радикального лечения имели более высокую общую выживаемость ($p < 0,0001$). При сравнении выживаемости больных в группе лучевой терапии и радикальной цистэктомии существенных различий не было. Эти данные свидетельствуют о возможности выбора щадящего метода лечения мочевого пузыря в этой популяции с плохим прогнозом.

Исследование IMPART изучало возможности химиолучевой терапии при метастазах в регионарных лимфоузлах [4]. В это исследование было включено 38 больных, у 60% из которых была категория cN1–3. НАХТ получили 82% и химиолучевую терапию — 46% (трём больным была выполнена цистэктомия). Первичной конечной точкой была возможность проведения лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) с использованием заранее определённых целей планирования лучевой терапии, которая была достигнута у 76% больных.

Пятилетняя выживаемость без локорегионарных рецидивов составила 26%, медиана общей выживаемости составила почти 2 года, при этом 34% больных живы в течение 5 лет. Показатель сохранения функции мочевого пузыря составил 85%. Желудочно-кишечная токсичность 3-й степени наблюдалась у 5%. Однако риск отдалённого метастазирования оставался на высоком уровне.

3. Нужна ли консолидирующая лучевая терапия при олигометастатическом заболевании?

Кстати, сам термин «олигометастатическая болезнь» в отношении пациентов с РМП является нововведением текущего года, в отношении которого не утверждены единогласно критерии и стратегии ведения больного.

Имеется ограниченное количество данных, касающихся оптимизации применения локального контроля после системной терапии первой линии. Два анализа, проведённые NCDB, продемонстрировали, что больные, перенёсшие цистэктомию или лучевую терапию после индукционной химиотерапии, имели лучшие результаты выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией, хотя такие регистрационные анализы «чреваты» многочисленными потенциальными ошибками.

Недавно французское исследование Retrospective Analysis of a Cohort of Patients with Metastatic Bladder Cancer with Metastatic Sites Limited to the Pelvis and Retroperitoneum Treated at a Single Institution between 2009 and 2020 оценило роль консолидирующей лучевой терапии у больных с метастатическим поражением регионарных и забрюшинных лимфатических узлов после химиотерапии первой линии. Больные из группы активного лечения получали химиолучевую терапию с суммарной дозой > 30 Гр, тогда как больные из группы только химиотерапии получали либо низкие дозы лучевой терапии (< 30 Гр), либо не получали лучевой терапии. Как показано ниже, больные в группе химиолучевой терапии имели лучшую общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), что подтверждает важную роль консолидирующей терапии в этих условиях.

В настоящее время в исследовании BLAD-RAD01 оценивается роль консолидирующей лучевой терапии у пациентов с метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря без прогрессирования и с менее чем 3 остаточными метастазами после системной терапии первой линии.

Таким образом, данные клинические ситуации требуют междисциплинарного обсуждения. Если больные не выбирают лучевую терапию в рамках консолидации, они могут выбрать либо хирургическое лечение в объёме цистэктомии, либо поддерживающую терапию авелумабом. Если больные выбирают цистэктомию, то риск локального рецидива необходимо учитывать на основании патологических данных. Если у больных средний или высокий риск рецидива, то может быть рассмотрен вопрос проведения лучевой терапии. В качестве альтернативы пациенты могут выбрать поддерживающий курс авелумаба после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины. Однако исследование JAVELIN Bladder 100 продемонстрировало, что, несмотря на улучшение выживаемости при применении авелумаба, медиана выживаемости без прогрессирования у таких больных по-прежнему составляет всего 5,7 месяца [5]. Следует проанализировать следующие вопросы: происходит ли это прогрессирование в малом тазу, где лучевая терапия могла бы дать преимущество, или же метастазы имеют отдалённый характер, где предпочтительнее смотрится системная терапия.

Однако в то же самое время спасительная лучевая терапия, помимо преимущества с точки зрения локального контроля, может быть причиной потенциальных осложнений.

Отдельно взятая лучевая терапия также не является «универсальной для всех». На реакцию опухоли могут влиять следующие факторы:

- суммарная доза облучения;
- разовая доза облучения;
- интервал между дозами облучения;
- объём целевой дозы облучения;
- гистологические особенности опухоли.

Добавление лучевой терапии может усиливать или ослаблять эффект иммунотерапии:

- радиоопосредованная иммуносупрессия в сравнении с иммуноактивацией;
- эффект ЛТ для дренирования лимфатических узлов;
- вклад ЛТ — секвенирование или перекрытие;
- различные параметры ЛТ влияют на опухолево-иммунную биологию.

Например, в исследовании II фазы DUART (NCT02891161) оценивалось применение комбинации дурвалумаба с лучевой терапией у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах [6]. У 30% больных в этом исследовании были диагностированы регионарные метастазы. Больные получали лечение в течение 7 недель. При медиане наблюдения 27 месяцев однолетняя ВБП составила 71,5%. Примечательно, что не было различий в ВБП между больными с регионарными метастазами и без них, что может подчеркнуть эффективность такой комбинации у больных с поражением тазовых лимфоузлов.

4. Какие клинико-патологические и биологические факторы помогают при выборе органосберегающего метода лечения?

«Идеальным» кандидатом на сохранение мочевого пузыря является пациент, соответствующий всем следующим критериям:

- уротелиальная гистология;
- cT2 – T3a;
- однофокальная опухоль;
- полная ТУР;
- размер < 5 – 7 см;
- отсутствие гидронефроза средней / тя-

жёлой степени;

• хорошая исходная функция мочевого пузыря;

• cN0;

• отсутствие предварительной ЛТ органов малого таза.

В заключение доктор G.D. Grass отметил, что применение локальных методов лечения в отношении больных с регионарными метастазами или у олигометастатических больных при достижении полного ответа на первую линию системной терапии может улучшить контроль над опухолью и результаты выживаемости. Мультидисциплинарный подход, сотрудничество, ориентированность на больных являются ключом к принятию клинических решений в выборе тактики лечения.

Описанные на ASCO-GU данные были представлены G.D. Grass доктором медицины, ассистентом и клиническим исследователем отделения радиационной онкологии из Moffitt Cancer Centre, Tampa, FL, USA. За конгрессом наблюдал и подготовил материал Иван Алексеевич Рожков, врач-радиотерапевт, дневной стационар радиотерапевтический, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва.

Список литературы | References

1. Ding H, Fan N, Ning Z, Ma D. Trimodal Therapy vs. Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:564779. DOI: 10.3389/fonc.2020.564779
2. Dracham CB, Kumar N, Kumar S, Elangovan A, Yadav BS, Mavuduru RS, Lal A, Gupta PK, Kapoor R. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy followed by organ preservation in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Asian J Urol.* 2022;9(3):318-328. DOI: 10.1016/j.ajur.2021.06.006
3. Swinton M, Mariam NBG, Tan JL, Murphy K, Elumalai T, Soni M, Ferrera A, Richardson C, Walshaw R, Mistry H, Ramani V, Song Y, Birtle A, Henry A, Chan J, Hoskin P, Choudhury A. Bladder-Sparing Treatment With Radical Dose Radiotherapy Is an Effective Alternative to Radical Cystectomy in Patients With Clinically Node-Positive Nonmetastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(27):4406-4415. DOI: 10.1200/JCO.23.00725
4. Tan MP, Harris V, Warren-Oseni K, McDonald F, McNair H, Taylor H, Hansen V, Sharabiani M, Thomas K, Jones K, Dearnaley D, Hafeez S, Huddart RA. The Intensity-Modulated Pelvic Node and Bladder Radiotherapy (IMPART) Trial: A Phase II Single-Centre Prospective Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020;32(2):93-100. DOI: 10.1016/j.clon.2019.07.017
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
6. Joshi M, Tuanquin L, Zhu J, Walter V, Schell T, Kaag M, Kilari D, Liao J, Holder SL, Emamekhoo H, Sankin A, Merrill S, Zheng H, Warrick J, Hauke R, Gartrel B, Stein M, Drabick J, Degraff DJ, Zakharia Y. Concurrent durvalumab and radiation therapy (DUART) followed by adjuvant durvalumab in patients with localized urothelial cancer of bladder: results from phase II study, BTCRC-GU15-023. *J Immunother Cancer.* 2023;11(2):e006551. DOI: 10.1136/jitc-2022-006551

Сведения об авторах | Information about the authors

Иван Алексеевич Рожков | **Ivan A. Rozhkov**
https://orcid.org/0009-0007-6904-7682; *ivanrozhkoff@yandex.ru*

Пётр Владиславович Булычкин — канд. мед. наук | **Pyotr V. Bulychkin** — Cand.Sc.(Med)
https://orcid.org/0000-0003-3947-1267; *petrbulychkin@gmail.com*