

Sprevidana korist neoadjuvantne kemoterapije v zdravljenju mišično invazivnega raka sečnega mehurja

A. Žist, T. Milanez, B. Škrbinc, V. Zadnik, B. Šeruga

Izvlaček:

Rak sečnega mehurja predstavlja tretji najpogostejši malignom genitourinarnega trakta, incidenca in umrljivost za rakom sečnega mehurja pa sta v Sloveniji v porastu. V radikalnem zdravljenju mišično invazivnega raka sečnega mehurja je ključnega pomena lokoregionalno zdravljenje, bolniki pa so lahko deležni tudi dodatnih koristi od sistemskega zdravljenja s kemoterapijo. Klinične raziskave faze III so pokazale pomembno podaljšanje skupnega preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s kombinirano neoadjuvantno kemoterapijo na osnovi cisplatina. Kljub njeni jasno dokazani učinkovitosti se neoadjuvantna kemoterapija v vsakodnevni klinični praksi širom po svetu ni uveljavila v zadostni meri. Vsak bolnik z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, ki je zdravljen z namenom ozdravitve in je kandidat za sistemsko zdravljenje, bi moral biti seznanjen z možnostjo zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo.

Uvod

Rak sečnega mehurja predstavlja tretji najpogostejši malignom genitourinarnega trakta in po pogostosti zaseda 12. mesto med vsemi raki. Zbolevajo pretežno starejši, med 6. in 8. dekada življenja, 75 odstotkov obolelih je moških. Histološko je 90 odstotkov tumorjev mehurja urotelnih karcinomov, preostanek predstavljajo adenokarcinomi, ploščatocelični karcinomi in ostale redkejšje vrste raka. Ob postavitvi diagnoze ima 70 odstotkov bolnikov površinskega raka, ki pa sčasoma lahko napreduje v mišično invazivno bolezen in se kljub zdravljenju eventualno tudi razseje v oddaljene organe.

V Sloveniji je v letu 2008 za rakom sečnega mehurja zbolelo 278 in umrlo 179 ljudi. Register raka Republike Slovenije (RRRS) upošteva pravilo, da v incidenco raka šteje le primere invazivnega raka sečnega mehurja, kar vključuje invazivni površinski rak (T1) in mišično invazivni rak z rastjo v mišično plast sečnega mehurja (T2-T4), medtem ko incidenco neinvazivnega raka (*carcinoma in situ*) vodi ločeno. Tako incidenca kot umrljivost zaradi raka sečnega mehurja sta se pri nas v zadnjih letih povečali. Starostno standardizirana umrljivostna stopnja za rakom sečnega mehurja pri nas znaša 3,4/100.000 (glede na svetovni standard), je med višjimi v zahodnem svetu in se pri obeh spolih v zadnjih 10. letih ni bistveno spremenila oz. celo kaže trend povečevanja (1). Glede na zadnje poročilo RRRS znaša 5-letno relativno preživetje zbolelih v letih 2004–2008 pri nas 57,4 odstotka za oba spola, kar je sicer bolje v primerjavi z zbolelimi v letih 1999–2003 (46,9 odstotka za moške in 45,7 odstotka za ženske) (2), vendar še zmeraj zaostaja za evropskim povprečjem (3).

Za ozdravitev bolnika z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja je zagotovo ključnega pomena ustrezno radikalno lokoregionalno zdravljenje, zato je zelo pomembno, da je to

bolniku ponujeno pravočasno. Bolniki z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja pa imajo lahko tudi dodatne koristi od sistemskega zdravljenja s kemoterapijo. V prispevku razpravljamo o jasnih dokazih o koristi neoadjuvantne kemoterapije v zdravljenju bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, ki pa se žal ni uveljavila v zadostni meri v vsakodnevni klinični praksi. Razprava o neoadjuvantni kemoterapiji se nanaša izključno na najpogostejšo vrsto raka sečnega mehurja, torej na urotelni karcinom sečnega mehurja.

Naravni potek raka sečnega mehurja po cistektomiji

Za razumevanje dobrobiti sistemskega zdravljenja s kemoterapijo je pomembno poznavanje naravnega poteka mišično invazivnega raka sečnega mehurja po radikalnem lokoregionalnem zdravljenju.

Izsledki dveh večjih retrospektivnih analiz, ki sta preučevali naravni potek mišično invazivnega raka sečnega mehurja pri skoraj 1.600 cistektomiranih bolnikih, pričakovano kažejo, da je klinični stadij najpomembnejši napovedni dejavnik za izhod bolezni (4, 5). Kljub temu, da pri cistektomiranih bolnikih predoperativne preiskave niso pokazale metastatsko spremenjenih regionalnih medeničnih bezgavk (cN0), je s patološkim pregledom kar četrtina bolnikov imela ugotovljene zasevke v medeničnih bezgavkah (pN+). Medtem ko pri bolnikih z rakom sečnega mehurja, ki je omejen na mišično steno (pT2), 5-letno preživetje brez bolezni znaša 73 do 85 odstotkov, se to zniža na 56 do 58 odstotkov v primeru preraščanja preko mišične stene (pT3-T4) in na 33 do 35 odstotkov ob prizadetosti medeničnih bezgavk (pN+) (Tabela 1). Po radikalnem kirurškem zdravljenju se ponovitve bolezni pojavljajo predvsem v prvih dveh do treh. letih. V obeh serijah so spremljali tudi mesto ponovitve bolezni. Z višjim stadijem bolezni se večja tveganje tako za lokoregionalno ponovitev kot za razvoj oddaljenih zasevkov, vendar izraziteje za razvoj oddaljenih zasevkov (Tabela 1). S tem se jasno kaže potreba po učinkovitem sistemskega zdravljenju raka sečnega mehurja.

Zdravljenje mišično invazivnega raka sečnega mehurja s kemoterapijo

Že pred 20. leti se je v standardnem zdravljenju napredovalega urotelnega karcinoma sečnega mehurja uveljavila kombinirana kemoterapija na osnovi cisplatina. Kasneje je bila kemoterapija s cisplatinom preskušana v več kliničnih raziskavah faze III pri bolnikih z mišično invazivnim urotelnim rakom sečnega mehurja, z namenom ozdravitve. Izsledki opravljenih kliničnih raziskav in metaanaliz kažejo jasne koristi neoadjuvantne kemoterapije (6, 7, 8, 9, 10). Za razliko od neoadjuvantne kemoterapije je vloga adjuvantne kemoterapije v zdravljenju raka sečnega mehurja manj jasna (11).

Tabela 1: Naravni potek mišično invazivnega raka sečnega mehurja po radikalni cistektomiji

Naslov	N	Stadij	Ponovitev (v %)		5-letno preživetje brez ponovitve (v %)
			Lokoreg.	Oddaljena	
Madersbacher in sod. ⁴ J Clin Oncol, 2003	507	≤ pT2, pN0	3	25	73
		pT3/4, pN0	11	37	56
		pN+ (24 %)	13	51	33
Stein in sod. ⁵ J Clin Oncol, 2001	1054	≤ pT3a, pN0	6	13	85
		pT3/4, pN0	13	32	58
		pN+ (24 %)	13	52	35

N+: zasevki karcinoma sečnega mehurja v medeničnih bezgavkah; p: patološki stadij; T2: rast tumorja v mišično steno mehurja; T3: preraščanje stene sečnega mehurja z vraščanjem v okolno maščevje; T4: vraščanje tumorja v okolne organe/strukture.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Z neoadjuvantnim zdravljenjem s kemoterapijo, ki ga pričnemo pred lokoregionalnim zdravljenjem, želimo sočasno vplivati tako na primarni tumor v sečnem mehurju kot tudi na morebitne že prisotne oddaljene mikrozasevke. Slabost neoadjuvantne kemoterapije bi lahko bila v tem, da je lokoregionalno zdravljenje odloženo.

Leta 2003 so izsledki metaanalize, ki je temeljila na individualnih podatkih 2.688 bolnikov, prvič jasno pokazali dobrobit neoadjuvantne kombinirane sistemske kemoterapije na osnovi cisplatina v zdravljenju urotelnega karcinoma sečnega mehurja (9). Posodobljena metaanaliza iz leta 2005, ki je vključevala 3.005 bolnikov, je pokazala podobne rezultate (10). Zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo je zmanjšalo tveganje za smrt za 14 odstotkov (Razmerje tveganj, ang. Hazard ratio [HR] 0,86, $p = 0,003$), kar se je izrazilo v 9-odstotni absolutni koristi v 5-letnem preživetju brez bolezni in 5-odstotni absolutni koristi v 5-letnem skupnem preživetju.

Izsledki dveh največjih kliničnih raziskav faze III, ki sta bili tudi vključeni v metaanalizo, sta jasno prikazali koristi neoadjuvantnega zdravljenja (Tabela 2). V Southwest Oncology Group (SWOG) so Grossman in sod. (6) pri 317 bolnikih z mišično invazivnim rakom primerjali neoadjuvantno kombinirano kemoterapijo po shemi M-VAC (metotreksat, vinblastin, adriamicin, cisplatin), ki ji je sledila cistektomija, s cistektomijo samo. Bolniki, zdravljeni z neoadjuvantno kemoterapijo, so imeli daljše skupno preživetje (HR 0,75, $p = 0,06$; srednje preživetje 77 mesecev nasproti 46 mesecev, 5-letno skupno preživetje 57 nasproti 43 odstotkov). Popoln patološki odgovor je bil dosežen pri 38-odstotnem deležu bolnikov, zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo in 15-odstotnem deležu pri bolnikih, zdravljenih zgolj s cistektomijo.

Za razliko od izsledkov prvotne analize klinične raziskave faze III MRC/EORTC, ki ni prikazala želenih 10 odstotkov, ampak samo 5,5-odstotno izboljšanje v 3-letnem skupnem preživetju ($p = 0,075$) pri bolnikih, zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo (7), je posodobljena analiza, objavljena v letu 2011, prikazala signifikantno korist neoadjuvantne kemoterapije v zdravljenju mišično invazivnega raka sečnega mehurja (8). V omenjeni raziskavi so raziskovalci preizkušali neoadjuvantno kemoterapijo po shemi CMV (cisplatin, metotreksat, vinblastin), po izbiri raziskovalcev pa so bolniki po kemoterapiji bili zdravljeni s cistektomijo ali radioterapijo. V posodobljeni analizi s srednjim časom sledenja 7 let so bolniki, zdravljeni z neoadjuvantno kemoterapijo, imeli za 16 odstotkov nižje relativno tveganje za smrt (HR 0,84, $p = 0,037$). Desetletno skupno preživetje je bilo pri bolnikih, ki so prejeli neoadjuvantno kemoterapijo, za 6 odstotkov boljše kot v kontrolni skupini (36 nasproti 30 odstotkov).

Podobno kot v raziskavi SWOG je bilo tudi v tej raziskavi več bolnikov, zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo, deležnih patoloških popolnih odgovorov (Tabela 2).

Tabela 2: Preizkušanje neoadjuvantne kemoterapije v ključnih kliničnih raziskavah faze III

Naslov	N	Stadij	Skupine	Rezultati
Grossman in sod. (SWOG 8710) ⁶ NEJM, 2003	317	cT2-4a, N0, M0	M-VAC + cist. proti cist.	pCR: 38 % nasproti 15 % OS: HR = 0,75; $p = 0,06$ Δ 5-letno OS: + 13 %
MRC/EORTC ⁸ J Clin Oncol, 2011	976	cT2-4a, NX, M0	CMV + cist. proti cist. ali RT	pCR: 32,5 % nasproti 12,3 % OS: HR = 0,84; $p = 0,037$ Δ 10-letno OS: + 6 %

A: adriamicin; HR: razmerje tveganj (ang. hazard ratio); C: cisplatin; c: klinični (ang. clinical); cist.: radikalna cistektomija s pelvično limfadenektomijo; M: metotreksat; pCR: popoln patološki odgovor (ang. pathological complete response); OS: skupno preživetje (ang. Overall Survival); RT: radikalno obsevanje; T2: rast tumorja v mišično steno mehurja; T3: preraščanje stene sečnega mehurja z vraščanjem v okolno maščevje; T4: vraščanje tumorja v okolne organe/strukture; V: vinblastin.

V onkologiji običajno velja, da imajo največje absolutne koristi od določenega sistemskega zdravljenja bolniki z največjim tveganjem za ponovitev rakave bolezni. Z drugimi besedami - v kolikor z določenim sistemskim zdravljenjem izboljšamo skupno preživetje bolnikov, z njim rešimo več življenj bolnikov s slabo kot pa z dobro prognozo. Na primer, medtem ko bi v primeru bolezni, omejene na sečni mehur in brez prizadetih medeničnih bezgavk (pT2), samo 2 od 100 zdravljenih bolnikov imela korist od zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, bi v primeru prizadetih medeničnih

bezgavk od kemoterapije imelo korist 8 od 100 zdravljenih bolnikov (pN+) (12). Torej, večina bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo na osnovi cisplatina, od te nima koristi, vendar so koristi zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo podobne kot pri ostalih rakih (npr. pri raku dojke in kolorektalnem raku). V prihodnosti bosta največji izziv predstavljala razvoj učinkovitejših novih sistemskih zdravljenj in individualno usmerjenega zdravljenja.

Dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Zdravljenje z dopolnilno sistemsko kemoterapijo po cistektomiji bi lahko imelo to prednost, da lokoregionalnega kirurškega zdravljenja ne odloži in da na osnovi patohistološkega izvida bolj zanesljivo izberemo bolnike, ki bodo imeli korist od kemoterapije (npr. bolnike s prizadetimi medeničnimi bezgavkami). Opravljenih je bilo več manjših kliničnih raziskav, ki so preizkušale dopolnilno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Te so imele številne metodološke pomanjkljivosti (majhni vzorci s prenizko statistično močjo za dokaz dobrobiti v preživetju, zgodnje prekinitve in statistično metodološke omejitve), zato je treba tudi izsledke metaanalize, opravljene na osnovi teh raziskav, interpretirati previdno. Izsledki leta 2005 objavljene metaanalize, ki je temeljila na individualnih podatkih 491 bolnikov iz šestih kliničnih raziskav, je prikazala 25-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt ob zdravljenju z dopolnilno kemoterapijo (HR 0,75, $p = 0,019$) in 9-odstotno absolutno izboljšanje v 3-letnem skupnem preživetju (11). Kljub statistično značilnim izsledkom so avtorji metaanalize zaradi prej omenjenih metodoloških pomanjkljivosti strokovno javnost posvarili, da ni jasnih dokazov o koristi dopolnilne kemoterapije. Tudi v nedavno objavljeni manjši ($n = 194$) italijanski klinični raziskavi, ki sicer ni imela zadostne statistične moči, bolniki, zdravljeni z dopolnilno kemoterapijo, niso imeli boljšega izhoda od tistih, zdravljenih s kemoterapijo ob prvem relapsu raka sečnega mehurja (13). Nedvomno je, da je raven dokazov o učinkovitosti dopolnilne kemoterapije nižja za zdravljenje z adjuvantno kot z neoadjuvantno kemoterapijo.

Razlogi za neuveljavitev neoadjuvane kemoterapije

Dokazi na najvišji ravni podpirajo uporabo neoadjuvantne kemoterapije v zdravljenju mišično invazivnega urotelnega karcinoma sečnega mehurja v vsakodnevni klinični praksi. Kljub temu se v urološko-onkološki skupnosti neoadjuvantno zdravljenje raka sečnega mehurja ni uveljavilo v zadostni meri. V Severni Ameriki prejmejo neoadjuvantno kemoterapijo samo 1 do 4 odstotki vseh cistektomiranih bolnikov. Presenetljivo je, da kljub šibkejšim dokazom o učinkovitosti dopolnilne kemoterapije, to prejme več, to je 10 do 16 odstotkov cistektomiranih bolnikov (14, 15).

Ključno vlogo v napatitvi bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ga izvajamo internisti onkologi, imajo urologi, ki bolezen običajno diagnosticirajo. Eden glavnih zadržkov za napatitev bolnikov na neoadjuvantno zdravljenje je v odlogu radikalne cistektomije, kar bi po prepričanju nekaterih lahko neugodno vplivalo na izhod bolezni. Proti temu govori dejstvo, da je v klinični raziskavi SWOG v obeh primerjanih rokah enak delež bolnikov imel opravljeno cistektomijo

(82 odstotkov zdravljenih z neoadjuvantno kemoterapijo nasproti 81 odstotkov zdravljenih s cistektomijo) in da so bolniki, ki so prejeli neoadjuvantno kemoterapijo, imeli celo redkeje prisotno bolezen v kirurškem robu (7 nasproti 14 odstotkov) (6). Ne glede na to je bila v obeh večjih kliničnih raziskavah jasno prikazana dobrobit neoadjuvantne kemoterapije v izboljšanju skupnega preživetja (6, 8). Pogosto je tudi zmotno prepričanje, da bolniki z boleznijo, omejeno na steno sečnega mehurja (cT2), zaradi relativno nizkega tveganja za relaps nimajo pomembnih koristi od neoadjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo. Pri bolnikih s kliničnim stadijem cT2, ki je določen s predoperativnimi preiskavami, je po cistektomiji pogosto najden višji patološki stadij bolezni (pT3-4 in ali pN+) in je zato sklepanje o koristih neoadjuvantnega zdravljenja na osnovi predoperativnih preiskav lahko zmotno (16). Veliko obeta genski podpis iz tkiva primarnega tumorja, s pomočjo katerega bi pri bolniku lahko določili raven tveganja za prizadetost medeničnih bezgavk z urotelnim rakom. Tako bi z neoadjuvantno kemoterapijo zdravili samo bolnike, ki bi imeli višje tveganje za prizadetost medeničnih bezgavk in bi od zdravljenja s kemoterapijo imeli tudi največje koristi (12). Poleg jasnih dokazov o učinkovitosti govori v prid neoadjuvantnega zdravljenja tudi dejstvo, da bolniki kemoterapijo običajno lažje prenašajo in jo tudi pogosteje v celoti speljejo pred kot po cistektomiji (17).

Zaključek

Zdravljenje z radikalno cistektomijo ali z radikalnim obsevanjem ima nedvomno najpomembnejšo vlogo v zdravljenju mišično invazivnega raka sečnega mehurja. Za razliko od dopolnilne (adjuvantne) kemoterapije obstajajo dokazi na najvišji ravni, da z neoadjuvantno kemoterapijo lahko dodatno izboljšamo izhod bolnikov z mišično invazivnim urotelnim karcinomom sečnega mehurja. Vsak bolnik z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja (cT2-T4a, cN0), ki je sicer sposoben za kombinirano zdravljenje s kemoterapijo na osnovi cisplatina, bi moral biti seznanjen z možnostjo zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo pred radikalnim lokoregionalnim zdravljenjem. Za doseganje tega cilja je ključno dobro sodelovanje med urologi in onkologi.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dosegljivo na: <http://globocan.iarc.fr>, citirano 15. 3. 2012.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Dosegljivo na <http://www.slora.si>, citirano 15. 3. 2012.
3. J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliarova-Foucher. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 765-81.
4. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et. al. Radical cystectomy for bladder cancer today - a homogenous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 690-96.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-675.
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et. al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *NEJM* 2003; 349: 859-66.
7. International collaboration trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 533-40.
8. International collaboration of trialists et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2171-77.
9. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
10. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 202-5.
11. Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48: 189-201.
12. Smith SC, Baras AS, Dancik G, et al. A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment. *Lancet Oncol* 2011; 12: 137-43. (13) Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 695-700.
13. David et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol.* 2007 Aug; 178(2): 451-4.
14. Booth et al. Adoption of neoadjuvant (NACT) and adjuvant chemotherapy (ACT) for bladder cancer: A population-based study [izvleček]. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 4644.
15. Canter D, Long C, Kutikov A, et al. Clinicopathological outcomes after radical cystectomy for clinical T2 urothelial carcinoma: further evidence to support the use of neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2011; 107: 58-62.
16. Donat SM. Integrating perioperative chemotherapy into the treatment of muscle-invasive bladder cancer: strategy versus reality. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 40-7.