

# NEOADJUVANTNO IN ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE RAKA SEČNEGA MEHURJA

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izvleček

Najpomembnejši del zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja je radikalna cistektomija. Kljub optimalno in pravočasno izvedeni operaciji se bolezen ponovi pri polovici bolnikov. Vzrok temu je prisotnost mikrozasevkov že pri postavitvi diagnoze. Podobno kot pri nekaterih drugih solidnih rakih zato lahko trdimo, da je mišično invazivni rak sečnega mehurja, za razliko od površinskega, sistemska bolezen. Zdravljenje mišično invazivnega karcinoma sečnega mehurja naj torej zajame oboje: lokalno zdravljenje z odstranitvijo primarnega tumorja in sistemsko zdravljenje za uničenje mikrozasevkov. Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo lahko izvedemo pred operacijo (neoadjuvantno) ali po operaciji (adjuvantno). Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav in metaanaliz podpirajo uporabo neoadjuvantne kemoterapije, ki za 13–14 % zmanjša relativno tveganje smrti in absolutno za okoli 5 % izboljša petletno preživetje. Rezultati kliničnih raziskav z adjuvantno kemoterapijo so manj prepričljivi.

## Uvod

Rak sečnega mehurja zajema 2,8 % vseh rakov pri obeh spolih v Sloveniji, kar pomeni približno 270 novih primerov letno. Skoraj trikrat pogostejši je pri moških. Pogostejši je pri starejših, z največjo pojavnostjo po 70. letu. Večina rakov je prehodnoceličnih karcinomov (90 %), 6–8 % je ploščatoceličnih karcinomov in 2 % adenokarcinomov. Samo ena četrtnina karcinomov v sečnem mehurju je ob postavitvi diagnoze mišično invazivnih, dodatno pa se v take razvije 10–25 % sicer lokalno ponavljajočih se površinskih tumorjev.

Nujen in najpomembnejši del zdravljenja mišično invazivnega karcinoma sečnega mehurja je radikalna cistektomija. Četudi je operacija izvedena pravi čas, pri polovici bolnikov pride do razsoja bolezni. Ob ustreznem kirurškem zdravljenju je 5-letno preživetje 80-%, če je rak omejen na mišično plast sečnega mehurja in ni zaseval v regionalne bezgavke. Zniža se na 40–50 %, če je prerasel steno sečnega mehurja, in pade na samo 15–35 %, če je že zajel regionalne bezgavke. Kljub izboljšanju slikovne diagnostike in kirurških tehnik se smrtnost bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja ni pomembno zmanjšala.

Jasno je torej, da kirurško zdravljenje, četudi ostaja najpomembnejše, ne zadošča. Pri sistemskem zdravljenju razširjene bolezni imamo dovolj dokazov, da je rak sečnega mehurja občutljiv na kemoterapijo. Prav zato je bilo zasnovanih več kliničnih raziskav, ki so preučevale dobrobit predoperativnega in pooperativnega sistemskega zdravljenja tudi pri lokaliziranem ali lokalno napredovalnem raku sečnega mehurja. Osnova za te raziskave je bilo predvidevanje, da so pri okoli polovici bolnikov ob odkritju tumorja v sečnem mehurju že prisotni mikrozasevki v oddaljenih organih. Kljub utemeljenim pozitivnim pričakovanjem pa posamezne raziskave, ki so žal vključile razmeroma majhno število bolnikov, niso enotno in prepričljivo pokazale dobrobiti sistemske kemoterapije pri teh bolnikih. Šele metaanaliza teh manjših raziskav je razjasnila koristnost predvsem predoperativne oziroma neoadjuvantne kemoterapije (NAKT), manj pa pooperativne oziroma adjuvantne (AKT) kemoterapije.

## Neoadjuvantna kemoterapija

Prednost NAKT ni le v tem, da uničuje morebitne mikrozasevke, pač pa tudi, da zmanjša velikost primarnega tumorja v sečnem mehurju in s tem izboljša operabilnost in možnost radikalne odstranitve tumorja, v nekaterih primerih pa celo omogoči ohranitev sečnega mehurja.

Ne glede na prednosti, ki jih ponuja NAKT, pa je rutinska uporaba te še vedno precej omejena. Eden izmed vzrokov za to so dokaj neprepričljivi rezultati raziskav, ki so želele odgovoriti na to vprašanje. V zadnjih dveh desetletjih so bile namreč narejene številne randomizirane raziskave, v katerih so ugotavljali prednosti dodane neoadjuvantne kemoterapije v primerjavi s samo lokalnim zdravljenjem. Najpomembnejše so prikazane v Tabeli 1. Posebej velja izpostaviti dve raziskavi. Prva je velika mednarodna raziskava, ki je potekala v Evropi, Kanadi in Avstraliji in je vključila skoraj 1000 bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z NAKT po shemi CMV (cisplatin, metotreksat in vinblastin) in lokalnim zdravljenjem z operacijo ali obsevanjem proti lokalnemu zdravljenju samemu. Po osmih letih srednjega opazovanja so ugotovili, da NAKT za 16 % zmanjša relativno tveganje smrti in absolutno izboljša 10-letno preživetje s 30 % na 36 %. Druga je raziskava ameriške skupine SWOG, v kateri so 317 bolnikov randomizirali na NAKT po shemi MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubicin in cisplatin), ki ji je sledila operacija, proti operaciji sami. V tej raziskavi je bil sicer dokazan samo trend k izboljšanju srednjega preživetja (77 vs 46 mesecev,  $p=0,06$ ), vendar pa je še pomembnejše, da so pri več kot tretjini bolnikov z NAKT dosegli popoln odgovor v sečnem mehurju, kar pa napoveduje zelo dober izhod bolezni, to je več kot 85-% verjetnost 5-letnega preživetja.

Na podlagi posameznih randomiziranih kliničnih raziskav NAKT, bodisi v obliki monoterapije ali polikemoterapije, sta bili narejeni dve metaanalizi, ki sta nedvoumno pokazali dobrobit dodatka NAKT lokalnemu zdravljenju v primerjavi z lokalnim zdravljenjem samim. Prva metaanaliza, v kateri so združena spoznanja desetih raziskav s skupno 2688 bolniki, je pokazala, da neoadjuvantna polikemoterapija s cis/karboplatinom relativno zmanjša tveganje smrti za

13 % (95-% interval zaupanja 0,78–0,89,  $p=0,016$ ) in absolutno izboljša 5-letno preživetje za 5 %. Nadgrajena metaanaliza, objavljena lani, ki je vključila še dodatno raziskavo oziroma skupno 2809 bolnikov, pa je pokazala, da polikemoterapija s cis/karboplatinom zmanjša relativno tveganje smrti za 14 % (95-% interval zaupanja 0,77–0,95,  $p=0,003$ ) ob enaki absolutni dobroti.

V rutinski klinični praksi na Onkološkem inštitutu in tudi v drugih centrih po svetu največ uporabljamo polikemoterapijo v kombinaciji gemcitabina in cisplatin (GC), ki sicer ni bila preizkušena v kliničnih raziskavah NAKT, je pa v kliničnih raziskavah z razširjenim rakom jasno pokazala enakovredno učinkovitost in hkrati manjšo toksičnost od sheme MVAC.

**Tabela 1:** Pomembnejše randomizirane klinične raziskave faze III z NAKT

Avtor, leto objave (razisk. skupina)	Izbor kemoterapije	Število bolnikov	Rezultat
Martinez-Pineiro <sup>7</sup> , 1995 (CUETO)	CIS	121 $T_{2-4a} N_{x-2} M_0$	OS (5-letno): 35.5 % vs 37.3 % TTP: 13.1 vs 30.3 mes*
Malmstrom <sup>8</sup> , 1996 (Nordic 1)	CIS/A	325 $T_{1G3,2-4a} N_x M_0$	OS (5-letno): 59 vs 51 % V podskupini T3 in T4 značilna razlika
Sengelov <sup>9</sup> , 2001	CARBO/MTX	153 $T_{2-T4b} N_{x-3} M_0$	OS (5-letno): 29 vs 29 %
Sherif <sup>10</sup> , 2002 (Nordic 2)	CIS/MTX	317 $T_{2-4a} N_x M_0$	OS (5-letno): 53 vs 46 % Delež popolnih odgovorov pred 26.4 vs 11.5 %*
Grossman <sup>11</sup> , 2003 (SWOG)	MVAC	317 $T_{2-4a} N_0 M_0$	Srednje OS: 77 vs 46 mes. ** Delež popolnih odgovorov: 38 vs 15 %*
(International Collaboration of trialists, 2011) <sup>12</sup>	MVC	976 $T_{2-4} N_{0/x} M_0$	OS (5-letno): 49 vs 43 %* OS (10-letno): 36 vs 30 %* DFS (5-letno): 39 vs 32 %* DFS (10-letno): 27 vs 20 %*

\*značilna razlika, \*\*mejna razlika ( $p= 0.06$ )

CIS: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne; CIS/A: cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 2 na 3 tedne; CARBO/MTX: karboplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na tri tedne; CIS/MTX: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne; MVAC: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 4 tedne; CMV: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 4 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne

OS= celotno preživetje, DFS=preživetje brez

## Adjuvantna kemoterapija raka sečnega mehurja

O dobroti adjuvantne kemoterapije imamo na voljo manj zanesljivih podatkov iz kliničnih raziskav. Te spremlja mnogo metodoloških pomanjkljivosti, kot

so: majhen vzorec, različen izbor kemoterapij, majhno število ciklov in odmerkov kemoterapije in s tem suboptimalna terapija. Izsledki so bili posledično dokaj heterogeni in neprepričljivi. Najpomembnejše randomizirane raziskave so prikazane v Tabeli 2.

Tudi na področju AKT raka sečnega mehurja sta bili narejeni dve metaanalizi. Prva, objavljena leta 2005, je vključila šest raziskav in 498 bolnikov, kar je zajelo 66 % vseh bolnikov v vseh randomiziranih raziskavah oz. 90 % tistih, ki so prejeli citostatske sheme s cisplatinom. Pokazala je, da AKT značilno, za 32 %, zmanjša relativno tveganje za razvoj bolezni (interval zaupanja 0,53–0,89) in za 25 % zmanjša relativno tveganje smrti (interval zaupanja 0,60–0,96). Druga, narejena po nekoliko drugačni metodologiji, je skupno vključila 350 bolnikov. Pokazala je za 35 % zmanjšano relativno tveganje razvoja bolezni (interval zaupanja 0,54–0,78,  $p < 0,001$ ) in za 26 % manjše relativno tveganje smrti (interval zaupanja 0,62–0,88,  $p < 0,001$ ) pri bolnikih, ki so prejeli dopolnilno kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki je niso. Četudi so številke na prvi pogled prepričljive, pa strokovnjaki svarijo pred nezanesljivostjo izračuna, ki temelji na metodološko slabo zasnovanih raziskavah, ki pogosto niso sledile protokolom, vprašljivi analizi in poročanju rezultatov posameznih raziskav in nenazadnje tudi na majhnem številu bolnikov. AKT zato med kliničnimi onkologi ni sprejeta kot standardni način zdravljenja, ki bi lahko nadomestil NAKT.

**Tabela 2:** pomembnejše randomizirane klinične raziskave faze III z AKT

Raziskava/ Avtor	Izbor kemoterapije	Število bolnikov	Rezultat
Skinner <sup>16</sup> , 1991	CISCA	91 $pT_{3-4}$ ali $N_+$ , $M_0$	OS (3-letno): 71 % vs 50 %* DFS (3-letno): 70 % vs 46 %
Stockle <sup>17</sup> , 1992	MVA(E)C	49 $pT_{3b,4a}$ ali $N_+$ , $M_0$	OS (3-letno): 58 % vs 15 %* DFS (3-letno): 66 % vs 15 %*
Studer <sup>18</sup> , 1994	CIS	77 $pT_{2-4}$ , $pN_{0-2}$ , $M_0$	OS (5-letno): 57 % vs 54 % DFS: NP
Freiha <sup>19</sup> , 1996	CMV	50 $pT_{3b-4}$ , $pN_{0-1}$ , $M_0$	OS (srednje): 63 vs 36 mesecev* DFS (srednje): 37 vs 12 mesecev
Bono <sup>20</sup> , 1997	CIS+MTX	83 $pT_x$ , $pN_x$ , $M_0$	OS (5-letno): 51 % vs 62 % DFS (5-letno): 51 % vs 56 %

\*značilna razlika

CISCA= cisplatin 100v mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> + ciklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> 4 x na 4 tedne;

MVA(E)C= metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 3 mg/m<sup>2</sup> + doksorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> (epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 4 tedne; CIS= cisplatin 90 mg/m<sup>2</sup> 1.-3. dan na 4 tedne 3 x; CMV= cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 30 mg/m<sup>2</sup> + vinblastin 4 mg/m<sup>2</sup>, x 4 na 3 tedne; CIS/MTX: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> + metotreksat 250 mg/m<sup>2</sup> x 3 na 3 tedne

OS= celotno preživetje, DFS=preživetje brez bolezni

## Zaključek

Rezultati metaanaliz govoriyo v prid izvedbi neodjuvantne polikemoterapije s cisplatinom pri bolnikih z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja. Največjo absolutno korist od nje imajo bolnikih z večjim obsegom bolezni in večjim tveganjem ponovitve bolezni. NAKT je uvrščena v najpomembnejša priporočila in smernice (EORTC, NCCN in Evropsko združenje za urologijo). Že pred osmimi leti je tudi urološki konzilij OI Ljubljana umestil NAKT v standardno zdravljenje bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja. Naše izkušnje žal kažejo, da tovrstno zdravljenje še vedno prejme premajhen delež bolnikov. Če bolnik ni bil napoten na NAKT in je šele po operaciji prvič predstavljen kliničnemu onkologu ter ima obsežno bolezen (pT3 ali 4a, visok gradus ali pa pozitivne bezgavke), mu vseeno nudimo adjuvantno kemoterapijo, čeprav nima tako trdnih dokazov o dobrobiti. Iz kliničnih izkušenj tudi vemo, da je izvedba kemoterapije po operaciji težje izvedljiva kot pred operacijo. Pogoste so hidronefroze, ki so klinično sicer manj pomembne, vendar pa zaradi slabšega delovanja ledvic onemogočajo zdravljenje s predvidenimi odmerki citostatikov in lahko vodijo v hude okužbe. Klinični onkologi tako spodbujamo zdravljenje s kemoterapijo pred operacijo, saj tako zagotovimo njeno najoptimalnejšo izvedbo in s tem večjo korist bolniku. Kot aktivnega partnerja pri tem pa nujno potrebujemo urologe.

## Literatura

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and met-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48:189-201.
2. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9373):1927-34.
3. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.
4. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997; 11 (1): 5-8.
5. Freiha F, Resse J, Torti FM, et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate Chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152:81-4.
6. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
7. International Collaboration of Trialists. 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 Jun 1;29(16):2171-7.
8. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and nepadjuvant chemotherapy. *J Urol* 1996; 155:1903-06.

9. Martinez Pineiro JA, Gonzales Martin M, Arocena F. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Prospective randomised phase III study. *J Urol* 1995;153:964-973.
10. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol* 2011;29:252-8.
11. Quek ML, Stein JP, Clark PE et al. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. *Cancer* 2003; 98:955-61.
12. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. A Polled Analysis from Phase III Studies. *Cancer* 2006;106(4):783-8.
13. Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol.* 2002;41(5):447-56.
14. Shariat SF, KarakiewiczPI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinomas of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research consortium. *J Urol* 2006; 176:2414-22.
15. Sherif A, rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer-Nordic cyctectomy trial 2. *Scand J Urol* 1991;67:608-15.
16. Skinner DG, daniels JR, RusselL CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cyctectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145:459-64.
17. Stein JP, Lieskovski G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666-75.
18. Sternberg CN, Calabro P. Chemotherapy and manegement of bladder tumors. *BJU int* 2000; 85:599-610.
19. Stockle M, Mayenburg W, Wallek S, et al. Adjuvant Polychemotherapy of nonorgan-confident bladder cancer after radical cystectomy revised: long-termresults of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
20. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomised trial. *J Urol* 1994; 152:81-4.
21. Von der Maase H, Hansen SW, at al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
22. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (01.04.2013).