

Периоперационная химиотерапия при инвазивном раке мочевого пузыря: современные представления и обоснование необходимости поиска альтернативных методов лечения. Исследование MAGNOLIA

И.А. Корнеев¹, И.А. Абоян², Б.Я. Алексеев³, О.И. Аполихин⁴, Б.К. Комяков⁵, В.Б. Матвеев⁶, М. Colombel⁷,
A. Heidenreich⁸, L. Martínez-Piñero⁹, M. Babjuk¹⁰, C. Surcel¹¹, P. Yakovlev¹², R. Colombo¹³,
P. Radziszewski¹⁴, F. Witjes¹⁵, P. Mulders¹⁶, R. Schipper¹⁶, W. Witjes¹⁶

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;
² МЛПУЗ КДЦ «ЗДОРОВЬЕ», Нижний Новгород; ³ ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ;
⁴ ФГБУ «НИИ урологии» МЗ РФ, Москва; ⁵ ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ⁶ ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;
⁷ Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁸ Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Aachen, Germany;
⁹ Hospital Infanta Sofia, Madrid, Spain; ¹⁰ Urologická klinika FN Motol, Prague, Czech Republic;
¹¹ Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania; ¹² Kiev Municipal Oncology Hospital, Kiev, Ukraine;
¹³ University Vita Salute San Raffaele Hospital, Milan, Italy; ¹⁴ Medical University Warsaw, Warsaw, Poland;
¹⁵ UMC St. Radboud, Nijmegen, the Netherlands; ¹⁶ EAU Research Foundation, Arnhem, The Netherlands

Контакты: Игорь Алексеевич Корнеев iakorneyev@yandex.ru

Представлены данные II фазы рандомизированного исследования MAGNOLIA, проводившегося в 56 исследовательских центрах в 10 странах. Целью исследования MAGNOLIA является изучение эффективности и безопасности применения вакцины (recMAGE-A3+AS15) у больных инвазивным раком мочевого пузыря (ИРМП). В исследовании приняли участие 342 пациента. На основании полученных данных сделан вывод: периоперационная химиотерапия не может быть рекомендована во всех случаях выявления ИРМП и требуется продолжение исследования для выработки общей стратегии химиотерапевтического воздействия при ИРМП.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, лимфаденэктомия, исследование MAGNOLIA, иммунотерапия

Peri-operative chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: overview and a rationale for the need to seek alternative treatment: MAGNOLIA clinical trial

I.A. Korneyev¹, I.A. Aboyan², B. Ya. Alekseev³, O.I. Apolikhin⁴, B.K. Komyakov⁵, V.B. Matveev⁶, M. Colombel⁷,
A. Heidenreich⁸, L. Martínez-Piñero⁹, M. Babjuk¹⁰, C. Surcel¹¹, P. Yakovlev¹², R. Colombo¹³, P. Radziszewski¹⁴,
F. Witjes¹⁵, P. Mulders¹⁶, R. Schipper¹⁶, W. Witjes¹⁶

¹ Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

² Zdorovye (Health) Clinical Diagnostic Center, Nizhny Novgorod;

³ P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow;

⁴ Research Institute of Urology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg;

⁶ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

⁷ Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁸ Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Aachen, Germany;

⁹ Hospital Infanta Sofia, Madrid, Spain; ¹⁰ Urologická klinika FN Motol, Prague, Czech Republic;

¹¹ Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania; ¹² Kiev Municipal Oncology Hospital, Kiev, Ukraine;

¹³ University Vita Salute San Raffaele Hospital, Milan, Italy; ¹⁴ Medical University Warsaw, Warsaw, Poland;

¹⁵ UMC St. Radboud, Nijmegen, the Netherlands; ¹⁶ EAU Research Foundation, Arnhem, The Netherlands

The paper gives an overview of peri-operative chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) as insufficient option, demonstrates a clinical need for the development of more efficacious and safe treatment and introduces a MAGNOLIA study proposed by the European Association of Urology Research Fund in a concept of MIBC immunotherapy. The MAGNOLIA trial conducted in 56 research centers of 10 countries assesses whether adjuvant immunotherapy with recMAGE-A3+AS15 vaccine is safe and effective and improves outcome of patients with MAGE-A3 positive MIBC after cystectomy. 60 of 273 patients have been enrolled. The trial has to be continued to elaborate a general peri-operative treatment strategy for MIBC.

Key words: invasive bladder cancer, cystectomy, peri-operative chemotherapy, MAGNOLIA clinical trial, immunotherapy

Радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией рекомендована больным с инвазивным раком мочевого пузыря (ИРМП). Согласно результатам ретроспективных исследований 5-летняя выживаемость больных, перенесших это вмешательство, не превышает 66 %, что обусловлено высокой частотой встречаемости не выявленного при первичной диагностике метастатического поражения лимфатических узлов и отдаленного микрометастазирования [1]. У больных с новообразованиями стадии pT2 и pT3–4 местное рецидивирование наблюдается в 3–4 % и 11–16 % случаев, а отдаленное метастазирование – в 10–27 % и 19–35 % случаев соответственно [2]. Средний показатель выживаемости больных с метастазами рака мочевого пузыря (РМП) не превышает 3–6 мес [3]. С целью улучшения результатов лечения, которые нельзя назвать удовлетворительными, было предложено в дополнение к радикальной цистэктомии проводить системную периоперационную (неoadъювантную и адъювантную) химиотерапию (ХТ), направленную на устранение микрометастазов и направленную на увеличение продолжительности жизни больных.

В настоящее время комбинированная ХТ по протоколу MVAC является наиболее распространенным подходом для проведения неoadъювантной и адъювантной ХТ у больных ИРМП. При этом до 50 % пациентов имеют противопоказания к ХТ цисплатином в связи с неудовлетворительным общим состоянием и сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися декомпенсацией мочевой и сердечно-сосудистой систем [4]. Основными недостатками терапии MVAC считают высокую токсичность по отношению к слизистым оболочкам и системе гемопоэза, которая приводит к смерти 3–4 % больных [5]. С целью снижения токсичности были предложены другие схемы лечения с применением цисплатина, а также на основе гемцитабина и карбоплатина, однако до настоящего времени остается неясным, соответствуют ли они по эффективности режиму MVAC и стоит ли снижать токсичность терапии ценой снижения ее противоопухолевого действия.

Неoadъювантная ХТ

В нескольких рандомизированных исследованиях II фазы по оценке эффективности неoadъювантной ХТ у больных ИРМП были получены противоречивые результаты. В большинстве метаанализов было отмечено, что такая терапия приводит к сравнительно низкому, не превышающему 5 % улучшению показателей 5-летней выживаемости [6]. В связи с этим в принятых в настоящее время рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) неoadъювантная ХТ рекомендована больным ИРМП T2–T4a N0M0, за исключением пациентов с нарушением функции почек

и функциональным состоянием ≥ 2 (ECOG/ВОЗ). При этом следует принять во внимание, что недостатками такого подхода являются избыточность лечения у пациентов, не имеющих микрометастазов, и у больных, нечувствительных к этому виду химиотерапевтического воздействия (они могут составлять до 30–50 %), а также запоздалое выполнение цистэктомии, что может негативно повлиять на исход заболевания [7]. Анкетирование, проведенное исследовательским фондом EAU среди представителей стран-участников проекта MAGNOLIA, показало, что выполнение неoadъювантной ХТ у больных ИРМП не получило широкого распространения – в среднем ее получают около 12 % пациентов [8].

Адъювантная ХТ

В настоящее время данные рандомизированных исследований и метаанализов не позволяют получить достаточную доказательную базу для того, чтобы широко использовать адъювантную ХТ у больных ИРМП, которую согласно рекомендациям EAU следует проводить только в рамках клинических испытаний. Несмотря на это, существует мнение, согласно которому у пациентов, относящихся к группе высокого риска и не имеющих противопоказаний к терапии цисплатином, такое лечение может быть выполнено и за рамками исследовательских протоколов [9]. Тем не менее остается неясным, имеет ли начатая немедленно после постановки диагноза адъювантная ХТ преимущества в отношении выживаемости больных по сравнению с аналогичным лечением, но назначенным пациенту после выявления рецидива. На основании данных, полученных при отборе больных в рамках исследования MAGNOLIA, был сделан вывод, что распространенность применения адъювантной ХТ у больных ИРМП в европейских странах существенно варьирует. Так, в Германии ее считают первичным подходом при стадии pT3b и/или при поражении лимфатических узлов и начинают непосредственно после цистэктомии [9]. В других странах время для начала адъювантной ХТ обычно определяют в зависимости от состояния пациента в послеоперационном периоде и чаще начинают при наличии признаков рецидивирования или метастазирования.

С учетом этих неоднородных и недостаточно убедительных данных исследовательский фонд EAU предложил в качестве альтернативы периоперационной ХТ исследование иммунотерапии при ИРМП в рамках проекта MAGNOLIA.

MAGNOLIA – это рандомизированное исследование II фазы для изучения эффективности иммунотерапии у больных MAGE-A3-положительным ИРМП, перенесших радикальную цистэктомию (<http://magnolia.uroweb.org>).

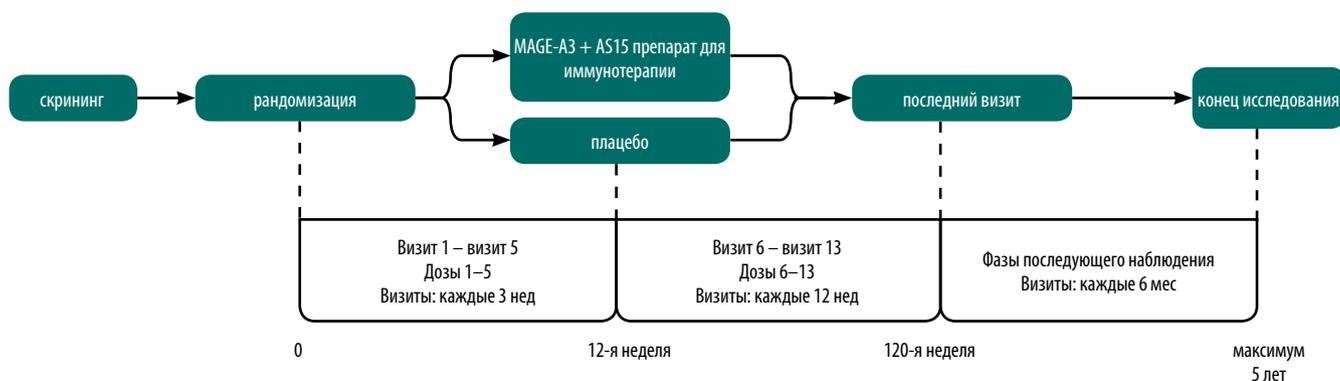


Рис.1. Дизайн исследования MAGNOLIA

По сравнению с традиционной ХТ потенциальным преимуществом иммунотерапии может оказаться более высокая эффективность в предотвращении рецидивирования рака в позднем послеоперационном периоде вследствие усиления реакций противоопухолевого иммунитета. В здоровых тканях взрослого человека (за исключением тканей яичка и плаценты) гены *MAGE* не имеют экспрессии, однако злокачественная трансформация эпителия и уротелия, в частности, может приводить к их активации. Ген *MAGE-A3* – специфичен для новообразований, кодирует белок, который представлен в HLA-A1 и вызывает усиление цитотоксичных реакций со стороны Т-лимфоцитов. В связи с тем, что экспрессия *MAGE-A3*-антигена определяется у 46 % больных РМП, в исследовании MAGNOLIA будет изучена эффективность применения гесMAGE-A3-вакцины у больных РМП [10]. Известно, что вакцина, содержащая специфичный гесMAGE-A3-протеин, имеет приемлемый спектр побочных эффектов и позволяет получить клинически значимый эффект в виде длительного частичного и полного ответа на терапию у пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого.

Цель исследования MAGNOLIA – изучение эффективности и безопасности применения гесMAGE-



Рис. 2. Центры, принимающие участие в исследовании MAGNOLIA

A3+AS15-вакцины у больных ИРМП, перенесших радикальную цистэктомию. Задачами этого исследования II фазы является привлечение 273 больных с гистологически подтвержденным переходно-клеточным РМП (стадии pT2–3pN0–2cM0 или pT4N0cM0) с экспрессией антигена *MAGE-A3* и не имеющих клинических признаков наличия резидуальной опухоли и метастазирования после радикальной цистэктомию. Для этого предполагается рандомизация по одному из 2 режимов – лечения и плацебо с соотношением 2:1. Схема терапии состоит из введения 5 доз препарата с интервалом в 3 нед и последующего введения 8 доз через каждые 3 мес (рис. 1). В исследовании MAGNOLIA принимают участие 56 исследовательских центров из 10 стран: России, Германии, Франции, Испании, Италии, Нидерландов, Польши, Чехии, Украины, Румынии (рис. 2). В настоящее время информированное согласие подписали 342 пациента, исследовано 275 образцов опухолевой ткани, при этом в 51 % случаев была обнаружена экспрессия *MAGE-A3* и 60 больных прошли этап рандомизации.

Таким образом, на основании анализа опубликованных данных можно сделать вывод о том, что в настоящее время периоперационная ХТ не может быть рекомендована во всех случаях выявления ИРМП и является недостаточно эффективным подходом у этой категории больных. Несмотря на наличие рекомендации по применению неoadъювантной ХТ при ИРМП, она не получила широкого распространения в условиях реальной клинической практики. Наблюдаются значительные различия в подходах к назначению адъювантной ХТ. Это требует продолжения исследований и выработки общей стратегии применения химиотерапевтического воздействия при ИРМП, в том числе и у отобранных пациентов. Очевидно, что существует насущная потребность в разработке потенциально более высокоэффективных и безопасных видов неoadъювантной и адъювантной терапии, исследование MAGNOLIA является шагом в этом направлении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Palapattu G.S. et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176 (6 Pt 1):2414–22; discussion. 2422. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
2. Hautmann R.E., Gschwend J.E., de Petriconi R.C. et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176 (2):486–92; discussion 491–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
3. Sternberg C.N., Vogelzang N.J. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46 (Suppl): 105–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>
4. Bellmunt J., Petrylak D.P. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 2012;39(5):598–607. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256>
5. Sternberg C.N., de Mulder P., Schornagel J.H. et al. EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M–VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M–VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42 (1):50–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
6. Sternberg C.N., Bellmunt J., Sonpavde G. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013;63 (1):58–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917984>
7. Gore J.L., Lai J., Setodji C.M. et al. Urologic Diseases in America Project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115 (5):988–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142878>
8. Burger M., Mulders P., Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. *Eur Urol* 2012;61(5):1070–1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336379>
9. Niegisch G., Lorch A., Droller M.J. et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: Which Patients Benefit? *Eur Urol* 2013;64 (3):355–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773558>
10. Gure A.O., Chua R., Williamson B. et al. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 11(22):8055–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299236>