DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

Неоадъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Е.А. Усынин[1], А.К. Гураль[2], Л.А. Таширева[1], С.В. Вторушин[1], З.А. Юрмазов[1]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;
[2]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115

Контакты: Евгений Анатольевич Усынин *gusi70@list.ru*

Введение. Появление ингибиторов контрольных точек открыло новые возможности использования неоадъювантной лекарственной терапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Комбинация цитостатиков с новыми онкоиммунологическими препаратами имеет ряд теоретических обоснований и активно изучается в серии клинических рандомизированных исследований II и III фаз.
Цель исследования – сравнительная оценка непосредственной эффективности комбинированной лекарственной противоопухолевой терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
Материалы и методы. В исследование включены больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (T2–3N0–1M0), получавшие комбинированное лечение в объеме предоперационной лекарственной терапии и хирургического вмешательства.
Результаты и заключение. Показана высокая непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба с гемцитабином и цисплатином в группе гиперэкспрессоров (PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд белка программированной клеточной смерти 1) ≥5 %). Частота общих ответов составила до 95 %. Частота полных и частичных регрессий – 87,0 % против 47,0 % при использовании комбинации цитостатиков (p = 0,021). Уровень экспрессии PD-L1 ≥5 % в опухоли может быть использован в качестве предиктора эффективности терапии при применении ингибиторов контрольных точек. Наличие полной и частичной регрессии опухоли после комбинированной лекарственной терапии может рассматриваться в качестве основания для отказа от выполнения радикальной цистэктомии и изменения стратегии лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак, ингибитор контрольных точек, неоадъювантная терапия

Для цитирования: Усынин Е.А., Гураль А.К., Таширева Л.А. и др. Неоадъювантная комбинированная лекарственная терапия в лечении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):124–9.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer

E.A. Usynin[1], A.K. Gural[2], L.A. Tashireva[1], S.V. Vtorushin[1], Z.A. Yurmazov[1]

[1]Oncology Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;
[2]Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Lenina Prospekt, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Evgeny Anatolyevich Usynin *gusi70@list.ru*

Background. Development of checkpoint inhibitors opened new possibilities in using neoadjuvant drug therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Combination of cytostatics with new immunotherapeutic drugs has a number of theoretical justifications and is being actively studied in several phase II and III randomized clinical trials.
Aim. To compare immediate efficacy of combination anti-tumor drug therapy containing checkpoint inhibitors in patients with muscle-invasive bladder cancer.
Materials and methods. The study included patients with muscle-invasive bladder cancer (T2–3N0–1M0) who received combination treatment in the form of preoperative drug therapy and surgical intervention.

Results and conclusion. High immediate efficacy of atezolizumab combination with gemcitabine and cisplatin in the hyperexpression group (PD-L1 (programmed death-ligand 1) ≥5 %) was observed. Overall response rate was up to 95 %. Complete and partial response rate was 87.0 % versus 47.0 % for combination of cytostatics (p = 0.021). Tumor PD-L1 expression level ≥5 % can be used as a predictor for efficacy of therapy using checkpoint inhibitors. Complete and partial tumor regression after combination drug therapy can be considered a reason to cancel radical cystectomy and to change treatment strategy.

Keywords: muscle-invasive cancer, checkpoint inhibitor, neoadjuvant therapy

For citation: Usynin E.A., Gural A.K., Tashireva L.A. et al. Neoadjuvant combination drug therapy in treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):124–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-124-129

Введение

Опухоли мочевого пузыря с инвазией детрузора, известные как мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, занимают в общей популяции больных до 40 %. Среди них около 20 % впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря и 15–20 % диагностируются в результате прогрессирования поверхностного рака мочевого пузыря (мышечно-неинвазивного рака) до его инвазивной формы. Эффективность лечения больных этой группы тесно связана с вопросом определения оптимальной тактики и стратегии ведения пациентов [1].

Радикальная цистэктомия с диссекцией тазовых узлов остается наиболее эффективным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В настоящее время активно изучается роль неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) в сочетании как с цистэктомией, так и с органосохраняющей операцией [2, 3]. Отмечено, что эффективность НАХТ при лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря может рассматриваться в качестве самостоятельного прогностического фактора [4]. Анализ данных современной литературы демонстрирует увеличение опухолевоспецифической выживаемости на 5–10 % при использовании НАХТ при опухолях cT2–4N0M0 [5, 6]. Однако отмечено, что группа больных мышечно-инвазивным раком достаточно разнородна и эффективность НАХТ может зависеть от ряда факторов, обладающих прогностической значимостью в отношении исхода заболевания [7, 8].

Одним из последних рандомизированных исследований, в котором продемонстрирована высокая эффективность использования комбинации противоопухолевых препаратов при инвазивном раке мочевого пузыря, является исследование III фазы NIAGARA. Дизайн исследования предполагал проведение комбинированной лекарственной терапии (цитостатики + ингибиторы PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд белка программированной клеточной смерти 1)) в периоперационном режиме с выполнением радикальной цистэктомии. Расчетная бессобытийная выживаемость через 24 мес составила 67,8 % в группе ингибиторов PD-L1 и 59,8 % в группе сравнения. В группе больных, где использованы ингибиторы PD-L1, зарегистрировано 37,3 % полных патоморфологичских ответов опухоли на проведенное лечение [9].

В качестве предиктора эффективности терапии ингибиторами контрольных точек при лечении больных уротелиальным раком изучается роль определения уровня экспрессии PD-L1 [10]. Так, в исследовании PURE-01 (NCT02736266) экспрессия PD-L1 оказалась наиболее сильным предиктором устойчивого ответа опухоли в результате проведенного комбинированного лечения [11]. Оценка предиктивной значимости PD-L1 представлена в исследовании R. Li и соавт. Отмечено, что биомаркеры, такие как уровень экспрессии PD-L1, могут быть использованы для рационального планирования клинических исследований, направленных на персонализацию системной терапии пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [12]. Напротив, в исследовании J. Wu и соавт. отмечено, что степень инфильтрации опухоли лимфоцитами $CD68^+$ и уровень PD-L1-экспрессии не могут предсказывать ответ на НАХТ у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [13].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что единой точки зрения на необходимость определения уровня экспрессии PD-L1 в качестве предсказательного фактора в отношении эффективности терапии ингибиторами контрольных точек нет. Кроме этого, целесообразность проведения органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря остается предметом дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести анализ непосредственной эффективности комбинированной лекарственной терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря перед хирургическим лечением.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных (52 (87 %) мужчины, 8 (13 %) женщин) переходноклеточным раком мочевого пузыря T2a–3bN0–1M0, G_{1-3}, без признаков отдаленного метастазирования,

Таблица 1. *Распределение больных в группах в зависимости от стадии опухолевого процесса, n (%)*
Table 1. *Distribution of the patients per tumor stage, n (%)*

Группа больных Patient group	Морфологическая стадия по классификации TNM Morphological stage per the TNM classification			
	cT2aN0–1M0	cT2bN0–1M0	cT3aN0–1M0	cT3bN0–1M0
M-VAC	1 (5)	7 (35)	9 (45)	3 (15)
GC	2 (10)	7 (35)	7 (35)	4 (20)
GC + PD-L1	2 (10)	6 (30)	8 (40)	4 (20)
Всего *Total*	*5 (8,3)*	*20 (33,3)*	*24 (40)*	*11 (18,3)*

Примечание. *Здесь и в табл. 2–4: M-VAC – метотрексат, винбластин, цисплатин, доксорубицин; GC – гемцитабин, цисплатин; PD-L1 – лиганд белка программированной клеточной смерти 1.*
Note. *Here and in tables 2–4: M-VAC – methotrexate, vinblastine, cisplatin, doxorubicin; GC – gemcitabine, cisplatin; PD-L1 – programmed death-ligand 1.*

получавшие противоопухолевое лечение в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН и отделения онкоурологии Томского областного онкологического диспансера. Средний возраст больных составил 56,5 ± 0,5 года. Пациенты были разделены на 3 группы.

Пациентам 1-й группы (n = 20; группа исторического контроля) было проведено 4–6 курсов системной полихимиотерапии в неоадъювантном режиме по стандартной схеме M-VAC (метотрексат 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, винбластин 4 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день, доксорубицин 30 мг/м^2 во 2-й день).

Пациентам 2-й группы (n = 20) было проведено 4–6 курсов системной полихимиотерапии в неоадъювантном режиме по стандартной схеме GC (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день).

Пациентам 3-й группы (n = 20) было проведено 4–6 курсов комбинированной лекарственной терапии по схеме GC + PD-L1 (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день, атезолизумаб 1200 мг в 3-й день). В данную группу включались пациенты только с уровнем экспрессии PD-L1 ≥5 % и/или индексом CPS (combined positive score, комбинированный положительный показатель) ≥10.

Перерыв между курсами терапии во всех группах составлял от 3 до 4 нед. Изучение местной распространенности опухолевого процесса выполняли с использованием ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и светооптической цистоскопии с проведением замера 2 максимальных размеров опухоли, оценкой количества новообразований, характера роста и степени инвазии мышечной оболочки мочевого пузыря.

Степень распространения опухолевого процесса оценивали в соответствии с международной классификацией TNM (табл. 1).

На биопсийном и операционном материалах проведено морфологическое исследование с определением гистотипа опухоли, ее степени дифференцировки.

При гистологическом исследовании опухоли мочевого пузыря у всех пациентов установлен переходноклеточный уротелиальный рак. Уровень экспрессии PD-L1 определяли с помощью иммуногистохимического исследования с использованием иммуностейнера Ventana BenchMark (Ultra clone SP142, Ventana).

Встречались варианты уротелиального рака с плоскоклеточной дифференцировкой. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли представлено в табл. 2.

При анализе групп пациентов не обнаружено значимых различий по возрасту, полу, стадии заболевания, степени дифференцировки злокачественного процесса, характеру роста опухоли, что предполагало объективное сопоставление сравниваемых групп.

Таблица 2. *Распределение больных в группах в зависимости от степени дифференцировки опухоли, n (%)*
Table 2. *Distribution of the patients per tumor differentiation grade, n (%)*

Группа больных Patient group	Степень дифференцировки Differentiation grade		
	высокая (G_1) high	умеренная (G_2) moderate	низкая (G_3) low
M-VAC	12 (60)	6 (30)	2 (10)
GC	10 (50)	5 (25)	5 (25)
GC + PD-L1	11 (55)	5 (25)	4 (20)

Результаты

Общее количество курсов лечения составило 282. У 39 (65 %) пациентов проведено 1–4 курса лекарственной терапии (156 курсов). У 21 (35 %) пациента при убедительных признаках регрессии опухоли количество курсов было доведено до 6 (126 курсов). Увеличение количества курсов системной лекарственной терапии значимо не влияло на параметры системной токсичности и не приводило к отмене лечения. Оценка непосредственной эффективности НАХТ проводилась через 30 дней по завершении последнего курса лекарственной терапии в соответствии с критериями шкал I-RECIST и RECIST 1.1 (табл. 3). Наличие полных регрессий было подтверждено результатами планового морфологического исследования операционного материала.

Анализ представленных данных демонстрирует значимое увеличение числа полных и частичных регрессий опухоли при добавлении к комбинации химиопрепаратов ингибиторов PD-L1. Так, частота полных и частичных регрессий при использовании комбинации цитостатиков с ингибиторами контрольных точек была выше и составила 87,0 % против 47,0 % при использовании классической химиотерапии (обе группы M-VAC и GC) ($p = 0{,}021$). Напротив, число пациентов со стабилизацией и прогрессированием процесса было выше в группах системной химиотерапии (обе группы M-VAC и GC) (53 %) по сравнению с изучаемым триплетом (13 %).

Нами проведен анализ количества операций и их объема, выполненных после НАХТ, в зависимости от ее эффективности. К абсолютным показаниям к выполнению радикальной цистэктомии мы отнесли случаи прогрессии опухоли на этапах лекарственного лечения и после его завершения. Так, было выполнено 11 цистэктомий (у всех пациентов с признаками прогрессирования заболевания и частично у пациентов со стадией процесса T2–3a–bN0–1M0, у которых достигнута стабилизация процесса). У пациентов со стадией cT2aN0–1M0 не отмечено случаев прогрессии опухоли, и им не выполнено ни одной цистэктомии. При стадии опухолевого процесса cT2bN0–1M0 из 20 операций выполнено 2 (10 %) цистэктомии при наличии клинических признаков прогрессирования и степени дифференцировки G_3 (табл. 4).

Заключение

Показана высокая непосредственная эффективность комбинации атезолизумаба с гемцитабином и цисплатином в группе гиперэкспрессоров (PD-L1 ≥5 %). Частота общих ответов составила до 95 %. Частота полных и частичных регрессий – 87,0 % против 47,0 % при использовании комбинации цитостатиков ($p = 0{,}021$). Уро-

Таблица 3. *Непосредственная эффективность лечения в зависимости от схем лекарственной терапии, n (%)*
Table 3. *Immediate treatment efficacy depending on drug therapy scheme, n (%)*

Группа больных Patient group	Полная регрессия Complete response	Частичная регрессия Partial response	Стабилизация процесса Stable disease	Прогрессирование процесса Disease progression
M-VAC	1 (5)	8 (40)	8 (40)	3 (15)
GC	2 (10)	8 (40)	8 (40)	2 (10)
GC + PD-L1	5 (25)	12 (60)	2 (10)	1 (5)

Таблица 4. *Объем хирургического лечения в группах больных после неоадъювантной лекарственной терапии, n*
Table 4. *Volume of surgical treatment in the patients after neoadjuvant drug therapy, n*

Группа больных Patient group	Трансуретральная резекция Transurethral resection	Открытая резекция мочевого пузыря Open bladder resection	Цистэктомия Cystectomy
M-VAC	10	4	6
GC	10	6	4
GC + PD-L1	14	5	1

вень экспрессии PD-L1 ≥5 % в опухоли может быть использован в качестве предиктора эффективности терапии при применении ингибиторов контрольных точек. Наличие полной и частичной регрессии опухоли после комбинированной лекарственной терапии может рассматриваться в качестве основания для отказа от выполнения радикальной цистэктомии и изменении стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A. et al. Bladder cancer. Lancet 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8
2. Cahn D.B., Handorf E., Nordsiek M. et al. Contemporary utilization trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy and bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34(suppl 2S, abstr 387). DOI: 10.1002/cncr.30900
3. Троянов А.В., Дементьев И.О., Заборский И.Н. и др. Тримодальная органосохраняющая терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине 2023;10(1):111–25. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-10
Troynov A.V., Dementev I.O., Zaborsky I.N. et al. Trimodal organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2023;10(1):111–25. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-10
4. De Porras V.R., Pardo J.C., Etxaniz O., Font A. Neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer: current clinical scenario, future perspectives, and unsolved questions. Crit Rev Oncol Hematol 2022:178:103795. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103795
5. Arcangeli G., Strigari L., Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of clinical trails. Crit Rev Oncol Hematol 2015;95(3):387–96. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006
6. Yin M., Joshi M., Meijer R.P. et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. Oncologist 2016;21(6):708–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0440
7. Culp S.H., Dickstein R.J., Grossman H.B. et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy J Urol 2014;191(1):40–7. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.061
8. Lyon T.D., Frank I., Sharma V. et al. A risk-stratified approach to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: implications for patients classified with low-risk disease. World J Urol 2019;37(8):1605–13. DOI: 10.1007/s00345-018-2551-9
9. Powles T., Catto J.W.F., Galsky M.D. et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. NIAGARA Investigators. N Engl J Med 2024;391(19):1773–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154
10. Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J. final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol 2022;82(2):212–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013
11. Basile G., Bandini M., Gibb E.A. Neoadjuvant pembrolizumab and radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer: 3-year median follow-up update of PURE-01 trial. Clin Cancer Res 2022;28(23):5107–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2158
12. Li R., Spiess P.E., Gilbert S.M., Necchi A. Towards personalized neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2019;76(1):4–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.027
13. Wu J., Xie R.Y., Wei L.H. et al. Dynamic alteration and prognostic significance of tumor-associated CD68(+) and CD68(+) PD-L1(–) macrophages in muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer Med 2023;12(4):4981–92. DOI: 10.1002/cam4.5191

Вклад авторов
Е.А. Усынин: разработка дизайна исследования;
А.К. Гураль: написание текста статьи;
Л.А. Таширева: обзор публикаций по теме статьи;
С.В. Вторушин: работа с морфологическим материалом, проведение иммуногистохимических исследований;
З.А. Юрмазов: набор клинического материала.
Authors' contributions
E.A. Usynin: developing the research design;
A.K. Gural: article writing;
L.A. Tashireva: reviewing of publications of the article's theme;
S.V. Vtorushin: work with morphological material, immunohistochemical studies;
Z.A. Yurmazov: accumulation of clinical material.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: https://orcid.org/0000-0001-7127-0188
А.К. Гураль / A.K. Gural: https://orcid.org/0000-0002-0454-7930
Л.А. Таширева / L.A. Tashireva: https://orcid.org/0000-0003-2061-8417
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: https://orcid.org/0000-0002-1195-4008
З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: https://orcid.org/0000-0001-5629-8908

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.
All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.09.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 08.09.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.