

УДК 616.62–006.6–08

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.С. Нургалиев, Ж.А. Арзыкулов, Э.К. Макимбетов

Рассмотрена оценка роли неоадьювантных комбинаций химиотерапии у больных с местно-распространенным раком мочевого пузыря. Представлены современные данные о неоадьювантной химиотерапии при раке мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; химиотерапия.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BLADDER CANCER

N.S. Nurgaliev, Zh.A. Arzykulov, E.K. Makimbetov

It is considered the role of neoadjuvant combinations of chemotherapy at patients with locally advanced bladder cancer. It is submitted modern date on neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer

Key words: bladder cancer; chemotherapy.

Актуальность. В 2008 г. по всему миру насчитывалось 386 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря (РМП), а умерло около 150 тыс. человек [1, 2]. В Соединенных Штатах из-за РМП каждый год случается почти 75 тыс. новых случаев заболевания и 16 тыс. смертей [3, 4]. В развитых регионах, таких как Северная Америка и Европа, это преимущественно уротелиальная карцинома. С 1985 по 2005 г. количество РМП, диагностированных в США увеличилось более чем на 50 % [5, 6]. Смертность в нескольких западноевропейских странах имеет тенденцию к снижению в течение последних двух десятилетий, но по-прежнему в некоторых странах Восточной Европы она растет [7, 8].

Снижение смертности от РМП связано с внедрением новых эффективных методов лечения, в том числе различных комбинаций неоадьювантной химиотерапии [9, 10].

Целью исследования явилось изучение состояния проблемы, касающейся неоадьювантной химиотерапии при РМП.

Методы исследования. Использованы литературные источники за последние 10 лет по различным электронным ресурсам. В основном были проанализированы такие источники информации, как Medline, Medscape, Cochrane date base, базы данных конференций ASCO (Американского общества клинической онкологии) и SIU (Международного общества урологов).

Результаты исследования. Atreya Dash и др. (2008) указывают, что неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) на основе цисплатина улучшает показатели выживаемости у пациентов с инвазивным (в мышечный слой) РМП [11]. При этом схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) являются стандартным режимом лечения. Последние данные показывают хорошую эффективность такого режима ХТ, как гемцитабин + цисплатин (ГЦ), тем более, что он вызывает меньшую токсичность. Авторы ретроспективно оценили эффективность неоадьювантного режима ГЦ перед цистэктомией с 2000 по 2006 г. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. В послеоперационном периоде была проведена оценка патоморфоза опухоли, остаточной опухоли и степени инвазии. Были даны 4 цикла неоадьювантного режима ХТ в течение 4 недель (42 пациента). При этом 39 больных (93 %) получили все 4 цикла. Стадирование было следующим: 26 % имели T0, 36 % < pT2. После режима MVAC (n = 54), эффект был примерно такой же – 28 % (T0) и 35 % (< pT2).

Von der Maase H. и др. (2002) из Aarhus (Дания) так же считают, что схема MVAC является стандартным режимом лечения уротелиального рака на протяжении последних 15 лет [12]. Токсичность данной схемы способствовала появлению новых режимов. Авторы полагают, что перспективными могут оказаться такие новые средства, как такса-

ны и гемцитабин. Хороший эффект могут дать паклитаксел и доцетаксел – от 7 до 56 %. Комбинация паклитаксела и цисплатина, как показали три изучения, у 104 больных показали общий эффект в 61 % случаев, полную резорбцию опухоли в 20 %. Четвертая фаза 2-го изучения с использованием гемцитабина и цисплатина продемонстрировала эффект от 41 до 57 %. В дальнейшем НАХТ у 405 рандомизированных пациентов показала меньшую токсичность режима MVAC. Другие перспективные схемы, как считает автор, могут содержать комбинации ифосфамида, гемцитабина и цисплатина, при которых общий эффект может достигать 78 %.

В другом исследовании Sakatani T. и др. (2014) из University Kyoto ретроспективно описали 11 случаев мелко-клеточного РМП (1995–2010 гг.). При этом 2 пациента имели I стадию, 4 – II стадию, 2 – III и 3 – IV стадию болезни. При этом все трое с IV стадией имели отдаленные метастазы, а общая выживаемость составила только 9,1 мес. (ранг 3,2–13,0 мес.). Из 8 пациентов с метастазами 3 получили ХТ и последовавшую за ней цистэктомию. Медиана выживаемости составила 85,5 мес. (ранг 38,0–102,8 мес.). Медиана выживаемости других 5 пациентов была равна 12,6 мес. (ранг 9,9–33,8 мес.), т. е. статистическая достоверность различий была очень высокой ($p = 0,024$). Авторы заключают, что необходимо проводить неoadъювантную терапию при неметастатическом РМП [13].

Arolo A.V. и др. (2014) из Национального института рака (США) считают, что предоперационная ХТ инвазивного РМП остается не распространенной среди онкологов страны, несмотря на убедительные данные ее эффективности [1]. Авторы провели опрос по сети MedOncs (медицинские онкологи) 83 урологических центров США, находящихся в системе ASCO (Американского общества клинической онкологии). При этом 52 % этих центров были на академической основе. Неoadъювантная ХТ использовалась только в 42 % случаев РМП. Основными критериями такого лечения были – 3 степень соматического статуса, опухоль T2, отсутствие лимфосудистой инвазии и гломерулярная фильтрация менее 50 мл/мин. Режимы ХТ включали ГЦ (90 %), метотрексат + винбластин + адриабластин + цисплатин (30 %) и гемцитабин + карбоплатин (37 %).

Khaled H.M. и др. (2014) из Египта считают, что, несмотря на агрессивную локальную терапию, пациенты с местно-распространенным РМП имеют значительный риск развития отдаленных метастазов [14]. Они изучили роль неoadъювантной ХТ в режиме гемцитабин + цисплатин. В общем, были анализированы 114 пациентов с впервые установленным диагнозом РМП (T3-4, N0-2, M0).

Они получили 3 цикла ХТ ГЦ, затем проводилась морфологическая оценка. У пациентов, достигших полной ремиссии, проводилось еще 3 курса ХТ + лучевая терапия. Если опухоль уменьшилась до T1, то выполнялась трансуретральная резекция мочевого пузыря, затем проводилось еще 3 введения ГЦ и лучевая терапия. Пациенты с неполным ответом на ХТ подвергались радикальной цистэктомии + 3 цикла ГЦ. Результаты лечения показали, что общий ответ на ХТ составил 55,1 %, а полная резорбция была в 28,6 % случаев. Трехлетняя общая выживаемость была равна 51,9 %. Безрецидивная выживаемость составила 31,8 %. Сохранение органа удалось достичь у 22,5 % больных. Авторы заключают, что НХТ ГЦ не сильно улучшает выживаемость при местно-распространенных формах болезни, по сравнению только с цистэктомией. Однако они отмечают, что при этом можно сохранить орган, что очень важно для качества жизни.

Ранее von der Maase H и др. (2000, Дания) в крупном исследовании показали результаты лечения местно-распространенного и метастатического переходного-клеточного рака уротелия [15]. Пациенты с IV стадией получали гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни, цисплатин 70 мг/м² – во 2-й день или стандартный режим MVAC каждые 28 дней 6 циклов. Всего было рандомизировано 405 пациентов (ГЦ – 203 и MVAC – 202). Общая выживаемость была примерно одинаковой в обеих группах пациентов. Частота ответа при ГЦ была незначительно выше (49 %), чем при втором режиме – 46 %. Смерть от токсических осложнений составила 1 % при ГЦ и 3 % при MVAC. Однако III и IV степени анемии были несколько выше при первом режиме (27 против 18 % соответственно). Также тромбоцитопения была более выраженной при ХТ по схеме ГЦ, чем MVAC. Но в целом при режиме MVAC нейтропения, лихорадка, сепсис и мукозит статистически были достоверно выше, чем при схеме ГЦ. При оценке качества жизни выявлено, что у больных получивших режим ГЦ, жизненный статус был несколько лучше.

Позже в своих работах von der Maase H и др. (2005) показали, что прогностическими факторами влияющими на выживаемость больных являются: жизненный статус (более 70 баллов), TNM стадирование (M0), низкий или нормальный уровень алкилированных фосфатаз, количество очагов поражения (менее 3) и отсутствие висцеральных метастазов [16].

Shelley M. и др. (2011) из Кардифф, Уэльс считают, что прогноз при нерезектабельном, местно-распространенном РМП плохой [17]. Клиническое управление в этих случаях состоит из паллиативной ХТ. В основном используют такие цитотокси-

ческие агенты, как цисплатин, метотрексат, доксорубин и винбластин. Однако до сих пор остается проблема их токсического действия. Поэтому авторы, поставили цель – изучить действие гемцитабина при местно-распространенном раке МП. По Кохрэйновской базе был проведен поиск с 1966 по 2010 г. Критерием выбора были статьи, электронные источники, посвященные данной проблеме. Было показано, что за исследуемый период было использовано 3 рандомизированных триала, где применялся гемцитабин + цисплатин.

Первый триал сравнил ГЦ с MVAC и было показано, что общая выживаемость была значительно выше при ГЦ. Эпизоды сепсиса встречались реже (1 % против 12, $p = 0,001$). Также реже отмечались токсические явления мукозита (1 % против 22).

Второй триал сравнил эффективность ГЦ и гемцитабин + карбоплатин, где первый режим оказался несколько лучшим в плане выживаемости, но разность была статистически не достоверной.

Третий триал сравнил ГЦ и ГЦ + паклитаксел. И снова особых различий в результатах лечения не было (средняя общая продолжительность жизни равнялась 49 и 61 неделям). Был также один рандомизированный триал, где оценили эффективность лечения Гемцитабин + карбоплатин с режимом метотрексат + карбоплатин + винбластин. Первый режим оказался менее токсичным, и выживаемость была также несколько лучше (38 % против 20). Далее авторы приводят анализ результатов еще одного крупного триала, где использовали гемцитабин + паклитаксел в течение 6 циклов. Практически не было различий в результатах лечения по показателям выживаемости – без прогрессии, без рецидива и общей. Таким образом, обзор показал, что ГЦ-режим является самым лучшим и безопасным. При толерантности к цисплатину он может быть заменен на карбоплатин.

El-Ghani F. и др. (2014) из Канады также использовали режим ГЦ в неoadьювантном режиме при РМП [5]. Были изучены 160 пациентов с уротелиальной карциномой T2–T4. Из 160 больных 91 (57 %) получили НХТ ГЦ и 69 (43 %) подверглись радикальной цистэктомии. По сравнению с нелеченной популяцией, в 21 % случаев опухоль регрессировала до T0. Выживаемость коррелировала со стадией: так, при T3a или меньше общая выживаемость составила 48,8 мес., по сравнению с T3b, где она была равна 21,8 мес. ($p < 0,001$).

Willis D.L. и др. (2014) из США считают, что нет конкретных правил для лечения микропапиллярного РМП [18]. Авторы провели обзор литературы и выявили, что лечение при данном виде опухоли не всегда носит одинаковый и систематический характер. Так, при размерах опухоли T1 пример-

но 78–81 % пациентов подвергались радикальной цистэктомии. Резонно ставится вопрос об использовании неoadьювантной химиотерапии препаратами платины при микропапиллярном РМП.

Grossman H.B. (2003) из США сравнил результаты НХТ + цистэктомия только с цистэктомией [9]. Были включены больные со стадией T2–T4 в возрасте до 65 лет. Изучены результаты в зависимости от глубины поражения (поверхностная инвазия или более глубокая распространенность), а также в зависимости от схем ХТ (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин). В общем, 154 пациента получили только хирургическое лечение, а 153 – комбинированную терапию. Медина выживаемости только при хирургическом методе составила 46 мес., тогда как при комбинированном – 77 месяцев ($p = 0,06$). Статистически достоверно было уменьшение частоты резидуальной болезни при комбинированном способе (38 %), чем только после цистэктомии (15 %) – $p < 0,001$.

Cowan N.G. и др. (2014) из США показали, что предоперационная ХТ улучшает общую выживаемость при инвазивном РМП, что относится к первому уровню доказательности, но повсеместное внедрение данного метода остается еще недостаточным [3]. Активные члены Общества урологов/онкологов провели анкетирование. Был проведен дескриптивный статистический анализ. При этом результаты опроса показали, что частота ответа составила 21 %. Клинические стадии T3 и T4 наиболее часто рекомендуются для проведения предоперационной ХТ (87 %). Касательно показаний к ней были такие критерии, как возраст и коморбидность (54 %), что могло повлечь задержку для проведения операции (35 %). В целом урологи-онкологи в 90 % случаев рекомендовали НАХТ. Однако внедряли эту методику или действительно использовали ее только 30–57 % респондентов.

Таким образом, не все вопросы касательно выбора режимов химиотерапии перед операцией при раке мочевого пузыря решены. Когда-то существовавший режим MVAC в настоящее время сменяется схемой ГЦ. Другие комбинации химиопрепаратов, к сожалению, не имели высокой эффективности и не нашли широкого применения.

Литература

1. Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H. et al. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. // *Urol Oncol.* 2014. V. 32 (5). P. 637–44.
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J Clin.* 2014. V. 64. P. 9.
3. Cowan N.G., Chen Y., Downs T.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions // *Adv Urol.*

2014. – 746298. doi: 10.1155/2014/746298. Epub 2014 May 28.
4. *Jemal A., Bray F., Center M.M. et al.* Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* 2011. V. 61. P. 69.
 5. *El-Gehani F., North S., Ghosh S. et al.* Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience // *Can Urol Assoc J.* 2014. V. 8 (3–4). P. 287–93.
 6. *Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al.* Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women // *JAMA.* 2011. V. 306. P. 737.
 7. *Michaud D.S., Clinton S.K., Rimm E.B. et al.* Risk of bladder cancer by geographic region in a U.S. cohort of male health professionals // *Epidemiology.* 2001. V. 12. P. 719.
 8. *Pelucchi C., Bosetti C., Negri E. et al.* Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer // *Nat Clin Pract Urol.* 2006. V. 3. P. 327.
 9. *Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer // *N Engl J Med.* 2003. V. 28. P. 859–66.
 10. *Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A.* The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // *World J Urol.* 2009. V. 27. P. 289.
 11. *Atreya Dash, Joseph A. Pettus, Harry W. Herr et al.* A Role for Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Experience // *Cancer.* 2008. V. 113 (9). P. 2471–2477.
 12. *von der Maase H.* Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? // *Semin Oncol.* 2002. V. 29 (1 Suppl 3). P. 3–14.
 13. *Sakatani T., Shimizu Y., Sugino Y. et al.* Small cell carcinoma of the bladder // *Hinyokika Kyo.* 2014. V. 60 (5). P. 221–5.
 14. *Khaled H.M., Shafik H.E., Zabhloul M.S. et al.* Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on Survival and Bladder Preservation // *Clin Genitourin Cancer.* 2014. May 6. pii: S1558–7673 (14) 00080–9.
 15. *von der Maase H., Hansen S., Roberts J.T. et 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. V. 18 (17). P. 3068–77.
 16. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // *J Clin Oncol.* 2005. V. 20. P. 4602–8.
 17. *Shelley M., Cleves A., Wilt T.J., Mason M.* Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13; (4):CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.
 18. *Willis D.L., Flaig T.W., Hansel D.E. et al.* Micropapillary bladder cancer: Current treatment patterns and review of the literature // *Urol Oncol.* 2014 Jun 12. pii: S1078-1439(14)00026-X. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.01.020.