

УДК 616.62-006.6-06:615.28

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРИЗНАКАМИ МЫШЕЧНОЙ ИНВАЗИИ

Е.А. Усынин, Е.Г. Григорьев, Е.М. Слонимская, Л.В. Спирина,
ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г. Томск

Усынин Евгений Анатольевич – e-mail: gusi70@list.ru

В работе изучено влияние неоадьювантной полихимиотерапии по схеме MVAC (цисплатин, метотрексат, винбластин, доксорубин) на эффективность лечения инвазивных форм рака мочевого пузыря. Установлено, что проведение системной химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в предоперационном режиме способствует снижению количества рецидивов опухоли, позволяет отодвинуть сроки их появления, соответственно, увеличить продолжительность жизни без признаков местного проявления опухолевого роста и уменьшить количество выполняемых органосохраняющих операций.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, неоадьювантная химиотерапия, выживаемость, эффективность.

The purpose of the present research was influence studying neoadjuvant MVAC (cisplatin, methotrexate, vinblastin, doxorubicin) on efficacy of treatment muscle invasive bladder cancer. Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive bladder cancer reduces quantity of local recurrence, enlarges lifetime and reduces quantity of carried out radical cystectomy.

Key words: invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, survival, efficacy.

В структуре онкоурологической заболеваемости опухоли мочевого пузыря занимают первое место и составляют 70% [1]. На долю инвазивного рака мочевого пузыря (РМП), который характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, приходится до 60% новообразований этой локализации, и на сегодняшний день лечение таких больных остается одной из наиболее сложных и нерешенных задач онкоурологии [2]. Это касается, прежде всего, выбора объема оперативного вмешательства.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2007), стандартным методом лечения мышечно-инвазивного РМП считается радикальная цистэктомия с деривацией мочи в сегмент кишечного тракта. Несмотря на значительный объем оперативного вмешательства, в течение двух лет после радикальной цистэктомии у 50% больных появляются отдаленные метастазы, а у 25% – местные рецидивы опухоли в полости малого таза [3]. В связи с этим в последнее время растет число сторонников органосохранного подхода в лечении инвазивного РМП с использованием химиолучевой терапии [4, 5, 6]. Считается, что органосохранное лечение может быть предложено пациентам с мышечно-инвазивным раком, у которых размер солитарной опухоли не более 5 см, новообразование имеет папиллярное строение, отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы, нет проявлений гидронефроза, предполагается «видимое» полное удаление новообразования с помощью трансуретральной резекции (ТУР), а также при полной регрессии опухоли после индукционной химиотерапии [4]. Для снижения риска развития местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов, с целью увеличения выживаемости, в настоящее время применяют системную лекарственную терапию с использованием раз-

личных схем (CMV, MVAC, GC и др.) и режимов, как один из важнейших этапов комбинированного лечения [7].

На сегодняшний день хорошо изучено влияние адьювантной химиотерапии. Так, по мнению И.Г. Русакова с соавт., почти у трети больных РМП она позволяет снизить частоту развития рецидивов, отодвинуть сроки их появления и увеличить продолжительность жизни [7]. Основным преимуществом этого вида лечения является то, что химиотерапия выполняется после морфологического исследования удаленного препарата. Следовательно, наиболее точно определяется распространенность процесса и последующий прогноз заболевания. К серьезному недостатку послеоперационной химиотерапии следует отнести отсутствие контроля за ее эффективностью, поскольку опухоль, по реакции которой можно было бы судить о действенности лечения, уже удалена [7].

В настоящее время интенсивно изучается роль неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в органосохранном лечении инвазивных форм РМП. Предоперационная химиотерапия имеет ряд преимуществ, которые заключаются в возможности уменьшения размеров опухоли, снижении способности опухолевой ткани к реимплантации во время ее фрагментации при ТУР мочевого пузыря, оценки чувствительности опухоли на проводимое лечение (можно добиться полной регрессии новообразования или прекратить лечение ввиду нечувствительности) [1, 5]. Однако результаты НАХТ противоречивы. Некоторые авторы считают, что она улучшает показатели выживаемости на 10–15% [3], другие полагают, что результаты НАХТ позволяют только выделять группы больных с хорошим (при полной регрессии опухоли) и плохим (при частичной регрессии и отсутствии эффекта) исходом заболевания и может трактоваться лишь как дополнительный фактор

прогноза [8]. Изучение литературных данных показывает, что единой точки зрения в отношении целесообразности проведения НАХТ у больных инвазивным РМП до сих пор нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния неoadъювантной полихимиотерапии на эффективность лечения мышечно-инвазивного РМП.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных мышечно-инвазивным РМП T2a-3bNoMo G₁₋₃ без признаков регионального и отдаленного метастазирования. Среди больных мужчин было 52 (87%), женщин – 8 (13%). Средний возраст составил 54,5±0,5 года. У всех пациентов морфологически установлен переходо-клеточный рак с разной степенью дифференцировки опухоли. В зависимости от варианта проведения химиотерапии больные были разделены на две группы. В первую (I) вошли 26 больных, которым проводилось 2 курса системной полихимиотерапии в неoadъювантном режиме по стандартной схеме MVAC (метотрексат – 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин – 4 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин – 70 мг/м² во 2-й день, доксорубицин – 30 мг/м² во 2-й день), перерыв между курсами составил 4–6 недель. В последующем этим пациентам выполнялась ТУР мочевого пузыря и еще 2 курса адъювантной химиотерапии по вышеуказанной схеме. Во II группу были включены 34 пациента, у которых лечение начиналось с выполнения ТУР мочевого пузыря, а затем проводилось два курса системной полихимиотерапии в адъювантном режиме по схеме MVAC. Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, стадии заболевания, характеру роста и степени дифференцировки опухоли.

Для оценки распространенности процесса выполнялась светооптическая цистоскопия с измерением двух максимальных размеров опухоли, учитывались количество новообразований, характер их роста, с последующим забором биопсийного материала. Дополнительно проводились УЗИ, компьютерная томография. Стадия заболевания определялась в соответствии с международной классификацией TNM 6-го пересмотра (2002). Исследование биопсийного и операционного материала включало определение гистотипа опухоли, степени ее дифференцировки и инвазии, оценку терапевтического патоморфоза после цитостатической терапии. Объективная оценка эффекта предоперационного лечения в I группе проводилась после двух курсов химиотерапии по шкале RECIST и основывалась на данных УЗИ, компьютерной томографии и цистоскопии. Полученные данные были обработаны с использованием программы Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение

Анализ непосредственной эффективности НАХТ у 26 больных I группы показал, что ни в одном наблюдении не было получено полной регрессии опухоли. У 11 (42,3%) пациентов отмечена частичная регрессия злокачественного процесса с уменьшением размеров опухоли на 30–70% от исходных. У 13 (50%) больных после двух курсов лечения новообразования уменьшились менее чем на 20%, что соответствовало стабилизации процесса. Лишь у 2 (7,7%) пациентов, несмотря на проведение цитостатиче-

ской терапии, отмечалось прогрессирование заболевания за счет увеличения размеров опухолевых очагов и их слияния.

При изучении зависимости эффективности НАХТ от степени дифференцировки опухоли достоверных различий отмечено не было (таблица 1). Ответ на предоперационное лечение наблюдался у больных с опухолями разной степени злокачественности.

ТАБЛИЦА 1.

Эффективность НАХТ у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Количество больных, абс.ч., (%)				
	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация процесса	Прогрессирование	Всего
высокая (G1)	-	5 (19,2)	7 (26,9)	2 (7,7)	14 (53,8)
умеренная (G2)	-	4 (15,4)	5 (19,2)	-	9 (34,6)
низкая (G3)	-	2 (7,7)	1 (3,9)	-	3 (11,6)

У всех пациентов, получавших НАХТ, при морфологическом исследовании операционного материала после выполнения ТУР в опухолевой ткани определялась степень выраженности лекарственного патоморфоза. Было отмечено, что из 13 больных, у которых эффект от проведенного лечения был оценен как стабилизация процесса, у 8 (61,5%) повреждения злокачественных клеток носили незначительный характер и соответствовали I степени. В то время как II степень патоморфоза достоверно чаще наблюдалась при наличии частичной регрессии опухоли у 7 (63,6%) из 11 пациентов. Эти данные дают основание полагать, что при достижении частичной регрессии опухоли после двух курсов лечения целесообразно продолжить проведение химиотерапии, и в этом случае можно ожидать увеличение степени повреждения опухолевых клеток.

При анализе результатов лечения у больных мышечно-инвазивным РМП одним из наиболее значимых моментов является оценка частоты и сроков появления местных рецидивов опухоли. По нашим данным, всего за 2-летний период наблюдения рецидивы РМП были диагностированы у 53,8% пациентов, получавших химиотерапию в предоперационном режиме, в контрольной группе этот показатель был значимо выше и составил 61,8% (p<0,05) (таблица 2).

В обеих группах пациентов, независимо от режима проведения химиотерапии, большая часть рецидивов опухоли определялась уже на первом году наблюдения. Тем не менее, у больных, получивших НАХТ, местные рецидивы выявлялись реже по сравнению с пациентами, которым проводилась АХТ, – в 38,5% и 47% наблюдений соответственно (p<0,05). Среднее время появления рецидива в исследуемой группе составило 10,5±0,5 мес. и 7,8±0,5 мес. в контрольной группе (p<0,05) (таблица 3).

При изучении клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от вида лечения, каких-либо значимых различий отмечено не было. Так, у больных обеих групп преимущественно выявлялись единичные

опухолевые узлы, которые характеризовались поверхностным характером роста новообразования.

ТАБЛИЦА 2.

Частота и сроки появления рецидивов в исследуемых группах

Группы	Сроки выявления рецидивов опухоли						
	0-3 мес	3-6 мес	6-9 мес	9-12 мес	12-18 мес	18-24 мес	всего
I группа (НАХТ), n=26	Количество рецидивов, абс.ч., (%)						
	2 (7,8)	3 (11,5)	1 (3,8)	4 (15,4)	1 (3,8)	3 (11,5)	14 (53,8)
II группа (АХТ), n=34	Количество рецидивов, абс.ч., (%)						
	3 (8,8)	5 (14,7)	3 (8,8)	5 (14,7)	2 (5,9)	3 (8,8)	21 (61,8)*
	10 (38,5)			4 (15,3)			
	16 (47)*				5 (14,7)		

Примечание: * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика рецидивов рака мочевого пузыря у больных исследуемых групп

Характеристика рецидивов	Количество больных абс.ч. (%)	
	I группа (НАХТ)	II группа (АХТ)
Всего рецидивов	14 (53,8)	21 (61,7) *
Продолженный рост опухоли	1 (7,1)	2 (9,5)
Единичный рецидив	10 (71,4)	14 (66,7)
Множественный рецидив	4 (28,6)	7 (33,3)
Поверхностный рецидив	9 (64,3)	13 (61,9)
Инвазивный рецидив	5 (35,7)	8 (38,1)
Среднее время появления рецидивов (мес.)	10,5 ± 0,5	7,8 ± 0,5 *

Примечание: * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Анализ отдаленных результатов показал, что 2-летняя безрецидивная выживаемость у больных с предоперационной химиотерапией составила 46,2%, тогда, как в группе с АХТ она была достоверно ниже – 38,2% ($p < 0,05$) (рис.).

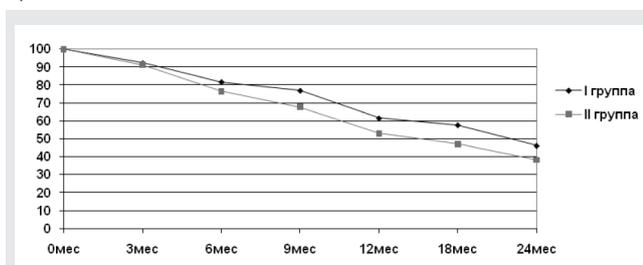


РИС.

Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости у больных исследуемых групп.

Поскольку все пациенты после проведенного лечения были живы и ни в одном клиническом наблюдении не было выявлено отдаленных метастазов, общая и безмета-

статическая 2-летняя выживаемость составила 100%. Больным с рецидивирующим течением заболевания проводились повторные ТУР с последующими курсами внутривезикулярной или системной (в зависимости от степени инвазии опухоли) химиотерапии. Однако у ряда пациентов в связи с частым возникновением повторных рецидивов и значительным укорочением сроков между их выявлением были определены показания к выполнению радикальной цистэктомии. Так, органосохраняющей операции подверглись 5 (14,7%) больных II группы, что более чем в 2 раза превысило количество прооперированных пациентов I группы – 2 (7,7%) ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, проведение системной химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в предоперационном режиме способствует снижению количества рецидивов опухоли, позволяет отодвинуть сроки их появления, соответственно, увеличить продолжительность жизни без признаков местного проявления опухолевого роста и уменьшить количество выполняемых органосохраняющих операций.



ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М. 2001. 243 с.
Matveev B.P., Figurin K.M., Korjakin O.B. Rak mochevogo puzyrja. M. 2001. 243 s.
2. Переверзев А.С., Петров С.Б. Лечение рака мочевого пузыря. М. 2002. С. 8-9.
Pererezhev A.S., Petrov S.B. Lechenie raka mochevogo puzyrja. M. 2002. S. 8-9.
3. Чиссов В.И. Избранные лекции по клинической онкологии. М. 2000. С. 578-579.
Chissov V.I. Izbrannye lekicii po klinicheskoi onkologii. M. 2000. S. 578-579.
4. Микич Д.Х. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря. Онкоурология. 2005. № 2 С. 27-31.
Mikich D.H. Organosohranjajushhee lechenie pri invazivnom rake mochevogo puzyrja. Onkourologija. 2005. № 2. S. 27-31.
5. Карякин О.Б., Попов А.М. Неоадьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. Онкоурология. 2006. № 2. С. 31-34.
Karjakin O.B., Popov A.M. Neoadjuvantnaja himioterapija raka mochevogo puzyrja: za i protiv. Onkourologija. 2006. № 2. S. 31-34.
6. Попов А.М., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 49-52.
Popov A.M., Karjakin O.B. Organosohranjajushhee lechenie invazivnogo raka mochevogo puzyrja. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 3. S. 49-52.
7. Болотина Л.В., Русаков И.Г. Инвазивный рак мочевого пузыря: современные подходы к лечению. Российский онкологический журнал. 2007. № 6. С. 47-51.
Bolotina L.V., Rusakov I.G. Invazivnyj rak mochevogo puzyrja: sovremennye podhody k lecheniju. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 6. S. 47-51.
8. Sternberg C.N. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? European Society for Medical Oncology. 2002. P. 273-279.