

И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин, Ю.В. Самсонов, А.М. Ульбашев
**НЕОАДЬЮВАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва

Комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря значительно улучшает показатели выживаемости пациентов. В статье рассмотрены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость, дано сравнение режимов проведения системной полихимиотерапии. Статья заключается тезисом о том, что своевременная диагностика и комбинированное лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря позволяют добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: местно-распространенный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, комбинированное лечение, неоадьювантная, адьювантная, системная полихимиотерапия.

I.V. Chernyshev, D.V. Perepechin, Yu.V. Samsonov, A.M. Ulbashev
**NONAJUVANT SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT OF
LOCALLY ADVANCED BLADDER CANCER**

Combined treatment of locally advanced bladder cancer significantly improves patients' survival. The article describes the factors affecting overall and recurrence-free survival, comparing modes of systemic polychemotherapy. The article is concluded by the thesis that the timely diagnostics and combined therapy for locally advanced bladder cancer allow to achieve the best results in overall and recurrence-free survival.

Key words: locally advanced bladder cancer, radical cystectomy, combined treatment, neoadjuvant, adjuvant, systemic polychemotherapy.

По расчетным данным в 2009 г. в Российской Федерации абсолютное число больных впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря (РМП) составило 12 328. В целом к концу 2009 г. в России было 76 303 больных РМП, то есть 53,8 случая на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости РМП за последние 10 лет в стране составил 22,57% [1,2,3].

Согласно Международной классификации онкологических заболеваний по TNM (2009), к местно-распространенному РМП относят мышечно-инвазивный РМП T_{3-4a} N₀₋₃ M₀. Общепризнанным «золотым стандартом» лечения операбельного местно-распространенного РМП является оргауносящая операция – радикальная цистэктомия (ЦЭ) [1, 4].

При комбинированном лечении помимо хирургического метода применяется системная химиотерапия (ХТ), чаще – системная полихимиотерапия (ПХТ). Преимущество ПХТ заключается в возможности воздействия не только на опухоль, но и на пути регионарного и отдаленного метастазирования [1, 5].

В последнее время наряду с адьювантной ХТ (АХТ) доказана эффективность неоадьювантной системной ПХТ (НАХТ), которая используется чаще. НАХТ проводится до локального радикального лечения. При определении показаний к ней исходят из клинической стадии заболевания [5].

При назначении НАХТ прежде всего преследуют цель увеличения продолжительности жизни больных РМП. Согласно данным

многих исследований, НАХТ показана пациентам с высоким риском местного рецидива РМП, эта тактика преобладает у больных с распространением опухоли за пределы мочевого пузыря. Схемы MVAC и GP наиболее эффективны у больных мышечно-инвазивным РМП [5,6,7].

Несмотря на то, что данной теме посвящено много международных исследований, у специалистов нет единого мнения о тактике лечения местно-распространенного РМП [7]. Нами проведена оценка эффективности комбинации НАХТ с ЦЭ при местно-распространенном РМП.

Материал и методы. В НИИ урологии с 2001 по 2011 гг. находились на лечении 132 больных местно-распространенным РМП, у которых изучали отдаленные результаты терапии. 48 больных получили 116 курсов системной ПХТ в неоадьювантном режиме: 3 курса – 20 (42%) больных, 2 – 28 (58%). Всем больным ПХТ проводилась по схеме GP в следующем режиме: гемцитабин – 1250 мг/м², 30-минутная внутривенная инфузия в 1 и 8-й дни цикла ХТ; цисплатин – в 5% растворе глюкозы, 100 мг/м² в 1-й день, с общепринятой методикой гипергидратации, 2–4-часовая внутривенная инфузия. Больные, ответившие на НАХТ (n=21), после операции получали еще 2–4 курса ПХТ по прежней схеме, при сравнении выживаемости по группам эти пациенты не были включены в группу НАХТ + ЦЭ. В контрольную группу включены 63 пациента, которым выполнялась только ЦЭ.

Всем больным выполнена радикальная ЦЭ. Метод деривации мочи после радикальной ЦЭ в каждом случае подбирался индивидуально.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 приведены данные об эффективности НАХТ.

Таблица 1
Эффективность НАХТ у больных местно-распространенным РМП

Опухолевый процесс	Число больных, абс. (%)
Полная регрессия	3 (6,3)
Частичная регрессия	30 (62,5)
Стабилизация	10 (20,8)
Прогрессирование	5 (10,4)

Таким образом, у 89,6% пациентов достигнут хороший клинический эффект НАХТ. Нами изучена эффективность НАХТ в зави-

симости от стадии заболевания (табл. 2). Оказалось, что при стадии T₃ клинический эффект получен у 96% пациентов, тогда как при стадии T₄ – у 77%. Относительно высокие показатели прогрессирования опухолевого процесса были у пациентов со стадией T₄ – 23%. При стадии T_{3a} клинический эффект констатирован в 84,5% случаев, что несколько меньше, чем при стадии T₂. Полная регрессия опухоли при стадии T₃ наблюдалась в 3 случаях, тогда как при стадии T₄ – ни в одном случае. Данные о частичной регрессии опухоли сопоставимы: 16 (62%) случаев при стадии T₃ и 13 (59%) – при стадии T₄.

Таблица 2

Стадия	Эффективность НАХТ в зависимости от стадии опухолевого процесса			
	Опухолевый процесс, абс. (%)			
	регрессия		стабилизация	прогрессирование
полная	частичная			
T ₃ (n=26)	3 (11)	16 (62)	6 (23)	1 (4)
T ₄ (n=22)	0	13 (59)	4 (18)	5 (23)
Всего (n=48)	3 (6,3)	29 (60,4)	10 (20,8)	6 (12,5)

В группе ЦЭ без НАХТ послеоперационные осложнения развились у 12 (19%) пациентов, в группе НАХТ+ЦЭ – у 7 (26%).

При изучении гематологических показателей токсичности у пациентов, получивших 2 и 3 курса НАХТ, не выявлено статистически значимой разницы: соответственно 2,0±0,8 и 2,3±0,8 балла ($\chi^2=36,439$; $p=0,000$).

Качество жизни пациентов после лечения в среднем в группе НАХТ + ЦЭ оценено по шкале ECOG в 1,5 балла, в контрольной группе – в 2,1 балла ($\chi^2=23,359$; $p=0,000$). В контрольной группе ни один больной не жил 3 года после операции, при этом 2-летняя выживаемость составила 27%. В группе НАХТ + ЦЭ 21% больных прожили более 4 лет, но не преодолели 5-летний рубеж (табл. 3, рис.).

Таблица 3

Выживаемость больных при разных методах лечения		
Показатель	НАХТ + ЦЭ	ЦЭ
Медиана выживаемости, мес. (ДИ)	38±5,7	23±8,5
Время до прогрессирования, мес. (ДИ)	26,2 (5,2–30,1)	11 (1–20)

Таким образом, эффективность НАХТ + ЦЭ больше на 39,5%, чем ЦЭ.

Интересен тот факт, что инструментально подтвержденная стабилизация опухолевого процесса при всех стадиях заболевания была практически одинаковой как в абсолютных, так и в относительных величинах. Прогрессирование опухолевого процесса при стадии T₄ наблюдалось в 5 раз чаще, чем при стадии T₃. При лечении с использованием НАХТ + ЦЭ проходит достоверно больше времени до прогрессирования опухоли и лучше общая выживаемость, хотя незначительно

выше частота послеоперационных осложнений (26%).

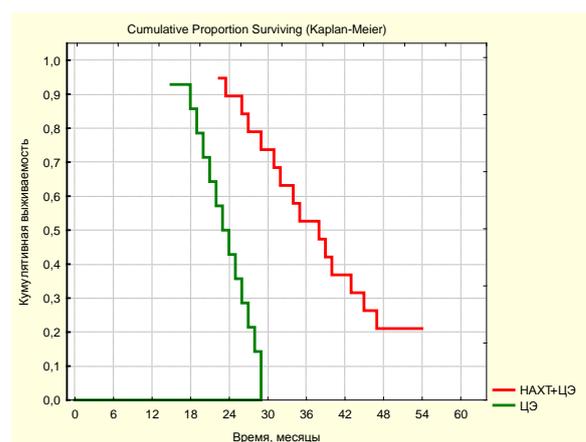


Рис. Общая 5-летняя выживаемость больных разных групп лечения

Продолжительность жизни пациентов без признаков прогрессирования опухолевого процесса при НАХТ + ЦЭ в 2,4 раза больше, чем только при ЦЭ. Качество жизни пациентов при НАХТ + ЦЭ статистически значимо не отличается от такового у больных, у которых применена только ЦЭ.

Таким образом, комбинированное лечение местно-распространенного РМП значительно улучшает показатели выживаемости, что особенно важно для людей работоспособного возраста. Своевременная диагностика и комбинированное лечение местно-распространенного РМП позволяют добиться лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости, что в итоге повышает суммарный эффект от лечения и обеспечивает стабилизацию качества жизни пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Чернышев Игорь Владиславович – д.м.н., зам. директора ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России по лечебной работе. Адрес: 105425, г. Москва, ул.3-я Парковая, 51.

Перепечин Дмитрий Владимирович – с.н.с. отдела онкоурологии ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. Адрес: 105425, г. Москва, ул.3-я Парковая, 51. E-mail: medcraft@mail.ru

Самсонов Юрий Владимирович – ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. Адрес: 105425, г. Москва, ул.3-я Парковая, 51. E-mail: medcraft@mail.ru

Ульбашев Азамат Мухадинович – м.н.с. отдела андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России. Адрес: 105425, г. Москва, ул.3-я Парковая, 51. E-mail: Aizek@nm.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев, Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: АБВ-пресс, 2011. – С. 265-320.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. –196 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. –179 с.
4. Borden L., Clark P., Hall M. et al. Bladder Cancer // Cur. Opin. Oncol. – 2003; 15: 227–33.
5. Kuczyk M., Anastasiadis A., Zimmermann R. et al. Chemotherapy in locally advanced and metastatic bladder cancer // Eur. Urol. – 2004; 3: 79–88.
6. Sherif A., Holmberg L., Rintala E. et al. Neoadjuvant cisplatinium based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2004; 45 (3): 297–303.
7. Vale C. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration // Eur. Urol. – 2005; 48 (2): 202–6.