

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Д.М. Пономаренко, В.В. Дворниченко, А.В. Шевчук

ГУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

В работе представлены результаты клинического исследования по изучению неоадьювантной химиотерапии комбинацией гемцитабина и цисплатина (ГЦ) в сравнении со стандартными схемами MVAC/CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин + доксорубин) у 231 больного инвазивными формами переходного клеточного рака мочевого пузыря. Изучены выживаемость, эффективность и профиль токсичности данных комбинаций. Установлено, что схема ГЦ обладает более умеренным и прогнозируемым профилем токсичности, чем выгодно отличается от стандартных схем химиотерапии MVAC/CMV.

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

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

D.M. Ponomarenko, V.V. Dvornichenko, A.V. Shevchuk

Regional Cancer Center, Irkutsk

Results of clinical trial of neoadjuvant chemotherapy with combination of gemcitabine and cisplatin (GC) in comparison with conventional treatment schedule MVAC/CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastin ± doxorubicin) for 231 patients with invasive transient cell bladder carcinoma have been presented. Survival, treatment efficacy and toxicity have been studied. The GC schedule has been found to have more moderate and predictable toxicity as compared to the standard chemotherapy schedules (MVAC/CMV).

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

В России рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) за последнее десятилетие составил 23,6 %. Среди мужчин заболеваемость регистрируется на уровне 11,3 на 100 тыс., среди женщин – 1,6 на 100 тыс. населения. Средний возраст больных составляет 68 лет. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза достигает 30 %. Ежегодно от данной патологии умирают свыше 7 тыс. человек. На долю инвазивного РМП, который характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, приходится до 30 % опухолей этой локализации. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет около 50 % и существенно не изменилась за последнее десятилетие [1, 7, 9].

В настоящее время интенсивно изучается роль неоадьювантной химиотерапии в органосохранном лечении больных РМП, определены преимущества неоадьювантной химиотерапии при лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря (РМП). Однако препятствием к ее широкому применению является высокая токсичность наиболее эффективных комбинаций химиопрепаратов, таких как CMV или MVAC [4, 6, 10, 12]. При их применении уровень ответа составляет 40–60 %, при медиане выживаемости около 1 года. Однако это достаточно жесткие схемы, приводящие к развитию более чем у 85 % больных побочных реакций и осложнений,

основными из которых являются лейкопении, мукозиты и высокая эметогенность [11, 13].

Поиски более приемлемых режимов и схем химиотерапии преследуют цель найти препараты не только с высоким лечебным потенциалом, но и хорошей переносимостью. В последние годы в литературе появились сведения о возможности применения при РМП ряда новых цитостатиков. К их числу относится гемцитабин (гемзар), который в режиме монотерапии, продемонстрировал эффективность от 24 % до 28 %. Благоприятные результаты применения гемцитабина в монорежиме послужили основанием для его изучения в комбинациях с другими противоопухолевыми агентами. Наиболее выигрышной представляется комбинация гемцитабина и цисплатина, которая при высокой эффективности обладает достаточно безопасным профилем токсичности и может использоваться в качестве нового стандарта лечения больных распространенным и метастатическим РМП [2, 3, 4, 8, 13].

Таким образом, гемцитабин является новым перспективным препаратом в современном лекарственном лечении РМП. Целесообразно дальнейшее изучение комбинации гемцитабина с цисплатином в качестве неоадьювантной терапии при инвазивных формах рака мочевого пузыря в сравнении со стандартными схемами химиотерапии.

Материал и методы

В исследование включен 231 больной инвазивным раком мочевого пузыря со стадиями T₂₋₃N_{0-х}M₀, получивший на 1-м этапе комбинированного лечения неoadъювантную химиотерапию. Режим ГЦ в качестве неoadъювантной химиотерапии первичного РМП стал применяться в Иркутском ООД с 2001 г. В исследовательский протокол включены только больные с морфологически верифицированным переходноклеточным раком мочевого пузыря. При анализе групп пациентов по возрасту, полу, стадиям заболевания, степеням дифференцировки злокачественного процесса, наличию осложнений и сопутствующей патологии мы не обнаружили значимых различий, что предполагало объективное сопоставление сравниваемых групп пациентов.

В основную группу (I) вошло 96 пациентов (мужчин – 76, женщин – 20), получавших неoadъювантную химиотерапию комбинацией препаратов гемцитабин в дозе 1000 мг/м² и цисплатин в дозе 70 мг/м² в 1-й и 8-й дни, перерыв между курсами – 2 нед. Возраст больных колебался от 34 до 74 лет, в среднем – 59,9 года, медиана – 63 года.

В контрольной группе (II группа) неoadъювантная химиотерапия проводилась по стандартным схемам 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, доксорубин 30 мг/м² во 2-й день) и CMV (метотрексат – 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин – 4 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин – 100 мг/м² во 2-й день), перерыв между курсами – 3 нед. В группу контроля вошло 135 человек (мужчин – 117, женщин – 18), в возрасте от 33 до 75 лет Средний возраст – 59,8 года, медиана – 63 года. В зависимости от переносимости и эффективности проводимой терапии больным сравниваемых групп проводилось от 1 до 6 курсов химиотерапии.

Объективная оценка эффекта проводилась после каждых 2 курсов по данным УЗИ, КТ и цистоскопии. Оценка токсических проявлений проводилась в соответствии с общепринятой шкалой токсичности по критериям CTC NCIS. Через 4 нед после проведенной неoadъювантной химиотерапии выполнялось оперативное лечение в объеме резекции мочевого пузыря (лапаротомным доступом и эндоскопическим) или цистэктомия. Удаленный макропрепарат подвергался обязательному гистологическому исследованию, явления лечебного патоморфоза оценивались по степеням согласно классификации Е.Ф. Лушникова (1977). При этом использовались единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций. Безрецидивную пятилетнюю выживаемость подсчитывали путем построения таблиц дожития по методу Cutler–Edeger. Достоверность различий непараметрических данных оценивали по критерию согласия (χ^2). Различия принимали за достоверные при $p < 0,05$. Ниже этого уровня различия считали недостоверными. Расчет параметров предложенных методов лечения производили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Результаты и обсуждение

Оценивая эффективность лечения контрольной и основной групп, нами отмечено отсутствие значимых различий этих показателей. В основной группе максимальная частота (66,7%), так же как и в контрольной группе (62,2%), приходилась на долю положительного ответа опухолевого процесса на проводимую химиотерапию. Полная регрессия отмечена в основной группе в 29,2% случаев, в контрольной – в 26,7% (табл. 1).

В результате проведенного лечения у пациентов основной и контрольной групп отмечено

Таблица 1

Оценка эффективности различных схем химиотерапии при РМП, абс. ч. (%)

Эффект лечения	ГЦ	MVAC/CMV
Полная регрессия (ПР)	28 (29,2)	36 (26,7)
Частичная регрессия (ЧР)	36 (37,5)	48 (35,6)
Общий ответ	64 (66,7)	84 (62,2)
Стабилизация	20 (20,9)	33 (24,4)
Прогрессирование	15 (12,5)	18 (13,3)

Таблица 2

Распределение пациентов по степеням лечебного патоморфоза, абс. ч. (%)

Степень лекарственного патоморфоза	Группы больных		p
	ГЦ	MVAC/CMV	
I степень	20 (20,8)	24 (17,8)	p>0,1
II степень	16 (16,7)	27 (20,0)	p>0,1
III степень	36 (37,5)	51 (37,8)	p>0,1
IV степень	24 (25,0)	33 (24,4)	p>0,1

Таблица 3

Токсичность схем лечения, абс. ч. (%)

Уровень токсичности	III степень		IV степень	
	ГЦ	MVAC/CMV	ГЦ	MVAC/CMV
Анемия	20 (20,8)	24 (17,8)	4 (4,2)	3 (2,2)
Тромбоцитопения	16 (16,7)	12 (8,9)	20 (20,8)	18 (13,3)
Лейкопения	28 (29,2)	27 (20,0)	20 (20,8)	87 (64,4)**
Мукозит	8 (8,3)	27 (20,0)	20 (20,8)	9 (6,7)
Тошнота/рвота	12 (12,5)	27 (20,0)*	44,2	6 (4,4)
Диарея	8 (8,3)	24 (17,8)*	4 (4,2)	9 (6,7)
Инфекция	4 (4,2)	21 (15,6)*	4 (4,2)	9 (6,7)
Аллопеция	8 (8,3)	75 (55,6)**	4 (4,2)	3 (2,2)

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05), ** – различия статистически значимы (p<0,01).

одинаковое распределение по степеням опухолевого регресса, коррелирующего с лечебным патоморфозом опухолевого процесса при высоком индексе корреляции (0,9) (табл. 2).

При анализе профиля токсичности сравниваемых лечебных схем были выявлены данные, неоспоримо свидетельствующие в пользу применения сочетания гемцитабина и цисплатина (табл. 3). В первую очередь, это отражается достоверно высоким уровнем лейкопении 4-й степени токсичности у пациентов контрольной группы (p<0,01). Отмечается превалирующий эметогенный эффект в контрольной группе пациентов в сравнении с основной, а также большая частота диспептических расстройств, развития мукозитов, аллопеций и инфекционных поражений у пациентов контрольной групп (p<0,01–0,05). Летальных исходов в основной группе при проведении химиотерапии не отмечалось (p<0,01).

Анализ отдаленных результатов показал, что в основной группе при II стадии 3-летний срок пережили 100 % больных РМП, в

контрольной группе – 91 %, 5-летняя выживаемость составила – 50,0 % и 54,5 % соответственно. При III стадии процесса 3-летняя выживаемость в основной группе составила 59,0 %, в контрольной группе – 50,0 %. Важно подчеркнуть, что при III стадии 5-летний срок пережили лишь 42,0 % больных в основной группе и 34,9 % в контрольной группе. Значимых различий при анализе выживаемости пациентов контрольной и основной групп выявлено не было (p>0,1).

Таким образом, резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что наибольшим преимуществом используемой схемы ГЦ является снижение токсичности при одинаковой эффективности химиотерапии и выживаемости в сравнении со стандартными схемами неоадьювантной химиотерапии, которые применяются при инвазивном раке мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России // Онкоурология. 2005. № 1. С. 3–6.

2. Арзуманов А.А. Гемзар в комбинации с цисплатином в терапии инфильтративных форм рака мочевого пузыря // Современная онкология. 2004. Т. 6, № 1. С. 30–31.
3. Болотина Л.В. Гемцитабин при местно-распространенном и/или метастатическом раке мочевого пузыря // Современная онкология. 2002. Т. 4, № 2. С. 70–79.
4. Бяхов М.Ю. Современные возможности и перспективы лекарственной терапии рака мочевого пузыря // Клиническая онкология. 2003. Т. 4, № 4. С. 245–251.
5. Гарин А.М., Базин И.С. Гемцитабин – новый перспективный препарат из группы антиметаболитов. М., 1999. 45 с.
6. Манзюк Л.В. Гемцитабин в химиотерапии некоторых солидных опухолей // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 11 (183). С. 636–640.
7. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001. 243 с.
8. Фигурин К.М. Химиотерапия опухолей мочевыводящих путей // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 11 (183). С. 631–635.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М., 2006. 184 с.
10. 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. Vol. 349. P. 859–866.
11. Kaufman D.S. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ: final results of a phase II study) // Proc. ASCO. 1998. Vol. 17. P. 1235.
12. Sherif A., Holmberg L., Rintala E., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: A combined analysis of two Nordic studies // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. P. 297–303.
13. Von der Maase H. 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. Vol. 17. P. 3068–3077.

Поступила 23.09.07