

## Химиотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

И.Г. Русаков<sup>1</sup>, М.П. Головащенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть № 60 Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена

**Контакты:** Максим Петрович Головащенко [urologyst@mail.ru](mailto:urologyst@mail.ru)

Рассматриваются схемы лечения метастатического рака мочевого пузыря (РМП), приводятся данные исследований эффективности применения различных схем и режимов химиотерапии пациентов с РМП.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, химиотерапия, полная и частичная регрессия

### Chemotherapy for muscle invasive bladder cancer

I.G. Rusakov<sup>1</sup>, M.P. Golovashenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Sanitary Unit Sixty, Moscow Department; <sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow

The paper considers treatment regimens for metastatic bladder cancer (MBC) and gives the data of trials of the efficiency of using different chemotherapy schemes and regimens in patients with MBC.

**Key words:** muscle invasive bladder cancer, chemotherapy, complete and partial regression

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) характеризуется неуклонным прогрессирующим и частым рецидивированием. Приблизительно в 30% случаев на момент постановки диагноза МИРМП имеются неопределяемые метастазы и у 1/4 больных на момент выполнения цистэктомии определяются регионарные метастатические лимфатические узлы (ЛУ) [1, 2].

Основной метод лечения инвазивных форм РМП — это выполнение радикальной цистэктомии. Такой вариант «золотого стандарта» лечения обеспечивает 5-летнюю выживаемость у 50% больных [3, 4]. С 80-х годов прошлого столетия стремительно развивающаяся системная химиотерапия и ее использование при уротелиальных опухолях позволили улучшить результаты стандартного хирургического лечения, и вместе с тем выбор в пользу органосохраняющих вариантов лечения стал более актуальным.

Выделяют 3 основных варианта системной полихимиотерапии (ПХТ).

**Неoadъювантная химиотерапия.** Основные ее задачи: уменьшение первоначального объема опухоли, повышение абластичности операции и увеличение резектабельности опухоли, а также воздействие на микрометастазы [5].

**Адъювантная химиотерапия** проводится больным с высоким риском развития рецидива после радикальной операции. К факторам, повышающим вероятность рецидива, относят гистологически подтвержденные метастазы в удаленных регионарных ЛУ, опухолевую инфильтрацию паравезикальной клетчатки, инвазию опухоли в лимфатические или кровеносные сосуды. Преимущество перед неoadъю-

вантной ПХТ заключается в том, что она воздействует на предполагаемые микрометастазы — минимальный объем опухоли создает наиболее благоприятные условия для достижения положительного результата. Кроме того, адъювантная ПХТ проводится после операции, и в случае ее неэффективности не теряется время до радикального хирургического лечения. Основным недостатком послеоперационной химиотерапии заключается в отсутствии контроля над ее эффективностью. Предполагается, что часть пациентов получают заведомо неэффективную терапию, которая может привести к нежелательным последствиям [6–8].

**Самостоятельный метод** лечения применяется при диссеминированных поражениях, когда невозможно выполнение даже паллиативной трансуретральной резекции.

С учетом результатов многочисленных исследований, показавших высокую эффективность различных противоопухолевых агентов (доксорубицин, цисплатин, винбластин, метотрексат), были разработаны комбинированные схемы химиотерапии, основными из которых явились [9–11]:

**CMV** — цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно (в/в), капельно, во 2-й день; метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в 1-й и 8-й дни; винбластин 4 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в 1-й и 8-й дни;

**CISCA (CAP)** — цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>, в/в, капельно, в 1-й день; доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в 1-й день; циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в 1-й день;

**MVAC** — метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в, в 1, 15 и 22-й дни; винбластин 3 мг/м<sup>2</sup>, в/в, во 2, 15 и 22-й дни; доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в, во 2-й день; цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>, в/в, капельно, во 2-й день.

В табл. 1 приведены данные об эффективности представленных схем ПХТ.

Наибольшая эффективность была отмечена при применении режима MVAC: объективный эффект был зарегистрирован у 75% больных, причем у 44% — полная ремиссия (ПР). Результаты лечения были лучше у больных с метастазами в ЛУ, чем у больных с висцеральными метастазами [12].

В ходе рандомизированного исследования оценивали эффективность 2 режимов химиотерапии: CISCA и MVAC. ПР и частичная регрессия (ЧР) опухоли отмечалась в 65% при использовании режима MVAC и в 46% при применении схемы CISCA ( $p < 0,05$ ). Средняя выживаемость была 11,2 и 8,4 мес после применения MVAC и CISCA соответственно [13]. Таким образом, схема MVAC подтвердила свое преимущество перед другими видами комбинированной химиотерапии и до последнего времени считалась основным режимом при лечении больных распространенным уротелиальным раком. В табл. 2 представлены результаты оценки схемы MVAC [14, 15].

Применение при уротелиальном раке схем химиотерапии, в основе которых лежит использование цисплатина, связано с существенной токсичностью. Токсические проявления заключаются в развитии нейтропении и инфекционных осложнений на ее фоне; выраженных мукозитов, вызывающих трудности в приеме пищи, диарею, которые ухудшают общее состояние больного, приводят к потере веса, слабости.

Таблица 1. Оценка эффективности основных режимов ПХТ

Схема	Эффективность, % ПР / ЧР
CMV	56/58
CISCA (CAP)	46
MVAC	44/75

*Примечание.* Здесь и в последующих таблицах: ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия.

Таблица 2. Эффективность MVAC при распространенном РМП

Протокол	Число больных	ПР/ЧР, %	Общий ответ, %	Выживаемость, мес
MSKCC	194	24/43	67	14,8
Japan	58	17/40	57	8
France	67	19/38	57	13
Inter — GP	120	13/25	38	12,5

Кроме того, наблюдаются тошнота и рвота, почечная, кардиальная и неврологическая токсичность. Несмотря на успехи химиотерапии при диссеминированных опухолях, средняя выживаемость составляет около 1 года, длительная наблюдается лишь у 15–20% больных. Менее 5% пациентов переживают 5 лет. Поэтому требовалось создание новых подходов к лечению МИРМП, которые могли бы снизить токсичность терапии и улучшить отдаленные результаты [16].

Одним из таких подходов явилось увеличение доз химиопрепаратов с одновременным применением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (ГКСФ). Европейской ассоциацией по изучению и лечению рака (ЕОРТС) было проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивались стандартный режим MVAC и высокодозный MVAC на фоне применения ГКСФ. Исследование показало, что в группе больных, получавших высокодозный режим, уменьшилась частота развития мукозитов и проявлений миелотоксичности, однако доля объективных ремиссий и продолжительность жизни была одинаковой в обеих группах [17].

Совершенствование ПХТ на фоне появляющихся новых химиопрепаратов, таких как гемцитабин, привели к появлению новых схем, обладающих такой же эффективностью на фоне минимального количества токсических реакций. Гемцитабин (гемзар) — один из наиболее популярных современных химиопрепаратов, вошедших в клиническую практику за последнее десятилетие. В 1994 г. Pollera и соавт. обнаружили активность этого препарата при проведении I фазы исследования. Из 15 пациентов, резистентных к терапии по схеме MVAC, у 4 был зарегистрирован положительный эффект на проводимую терапию. Продолжительность эффекта варьировала от 16 до 32 нед [18].

Рядом исследований, проведенных в конце 1990-х годов, продемонстрирована эффективность новой комбинации химиопрепаратов — GC (GP): гемзар + препараты платины (табл. 3) [19–21].

Терапия проводилась по схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, в/в инфузией в 1, 8 и 15-й дни; цисплатин 70–100 мг/м<sup>2</sup>, в/в инфузией в 1-й или 2-й день каждого цикла. Интервал между циклами лечения составлял

Таблица 3. Эффект комбинации гемцитабин + цисплатин при МИРМП

Авторы	Число больных	ПР/ЧР, %	Общий эффект, %	Выживаемость, мес
Von der H. Maase	37	4/11	41	14,8
D. Kaufmann и соавт.	47	13/18	66	8
M.J. Moore и соавт.	17	4/8	71	13
<b>Всего...</b>	101	21/37	57,3%	12,5

28 дней. Общий ответ на лечение составил 48–66 % при частоте ПР 15–28 %.

Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации гемцитабина с цисплатином позволили начать ее сравнение со стандартной схемой MVAC. В 2000 г. закончено крупное рандомизированное мультинациональное мультицентровое исследование в рамках III фазы [22]. В исследовании приняли участие 405 пациентов с IV стадией РМП, которые до этого не получали химиотерапию. В 1-ю группу вошло 203 больных (GC), во 2-ю — 202 (MVAC). Общая выживаемость, время до прогрессирования, прогрессирование на фоне лечения, количество ремиссий (49 % при применении GC и 46 % при использовании режима MVAC) были практически одинаковы в обеих группах. Однако проявления токсичности были меньше и переносимость была лучше при лечении по схеме гемцитабин + цисплатин. Кроме того, при лечении по схеме GC в меньшей степени использовались вспомогательные средства и поддерживающие препараты (переливание крови, антиэметики, анальгетики).

Таким образом, лечение по схеме GC (GP) оказалось более безопасным и является альтернативой схеме MVAC при местно-распространенном и диссеминированном уротелиальном раке. Схему гемцитабин + цисплатин можно использовать в качестве стандартного лечения больных данной когорты.

Однако далеко не все пациенты с РМП в силу преклонного возраста, неудовлетворительного общего состояния или нарушения функции почек могут получать препараты платины. В связи с этим представляется очень интересным сообщение Margeno и соавт. о лечении пожилых больных с запущенным РМП гемцитабином в режиме монокимиотерапии. В исследовании включены 23 пациента с медианой возраста 78 (73–87) лет, которым вводили гемцитабин 1200 мг/м<sup>2</sup>, в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. Объективная регрессия опухоли достигнута у 8 (45 %) из 18 оцененных больных, включая 3 (17 %) ПР. Гастроинтестинальная токсичность III степени отмечена в 1 случае, гематологическая токсичность III–IV степени — у 2 больных. Полученные предварительные данные указывают на хорошую переносимость и высокую эффективность

гемцитабина в монорежиме у пожилых и ослабленных больных [23].

Альтернативой платиносодержащим схемам ПХТ при МИРМП служат комбинации гемцитабина с таксанами. В табл. 4 представлены результаты ряда таких исследований II фазы. Лечение проводили в качестве 1-й и 2-й линии, в том числе у платинорезистентных больных [24–28].

Альтернативным способом повышения эффективности лечения МИРМП стала комбинация 3 химиопрепаратов: гемзар + цисплатин + паклитаксел. В ходе исследования Shelley и соавт. паклитаксел вводился в 1-й и 8-й дни, цисплатин — в 1-й день, а гемцитабин — в 1-й и 8-й дни. Доза паклитаксела варьировала от 60 до 90 мг/м<sup>2</sup>, гемцитабина — от 800 до 1000 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин назначался в дозе 70 мг/м<sup>2</sup>. В исследование был включен 61 пациент, проводили 6 курсов с интервалом 3 нед. ПР и ЧР отмечены у 87 % больных. Средний срок наблюдения составил 24,5 мес, а средняя медиана выживаемости — 24 мес. Из побочных эффектов отмечена астения III степени. Миелотоксичность была умеренной. Для II фазы исследования авторами была рекомендована следующая схема: паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup>, в 1-й и 8-й дни; цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>; гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>, в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед. Результаты оценены у 58 больных. Средний возраст составил 66 лет. Гематологическая токсичность разной степени выраженности отмечена у 49 пациентов. Среди них фебрильная нейтропения зарегистрирована у 20 % больных, смерть, связанная с нейтропеническим сепсисом, — 1 случай. ГКСФ назначались 39 % больных. Из негематологической токсичности чаще отмечались тошнота и рвота, а также астения. Эффект лечения оценен у 46 больных. ПР отмечена у 26 %, ЧР — у 53 %, общий положительный эффект лечения зарегистрирован у 79 %. Средний период наблюдения составил 12 мес [29].

Достигнутые в последние 10–20 лет результаты лекарственной терапии уротелиального рака позволяют отнести его к химиочувствительным опухолям, особенно если речь идет о низкодифференцированной (G<sub>3</sub>) опухоли. При местно-распространенных и диссеминированных опухолях «золотым стандартом» хи-

**Таблица 4.** Результаты II фазы клинических исследований комбинации гемцитабина с таксанами при местно-распространенном или метастатическом РМП

Автор	Комбинация (дозы, мг/м <sup>2</sup> )	Число больных	Эффект	Медиана
S.A. Kaufman	1 – 2-я линии P – 150 в 1-й, 15-й дни G – 3000 в 1-й, 15-й дни Повтор с 28-го дня	56	21 (7 ПР + 14 ЧР)	9,5 мес
P. Albers	2-я линия Режим А G – 1250 в 1-й, 8-й дни P – 175 в 1-й день Повтор с 21-го дня Режим В G – 1000 в 1-й день P – 120 во 2-й день Повтор с 15-го дня	30	12 (44%) (8 ПР + 4 ЧР)	7,9 мес
A.E. Guardino	2-я линия G – 1000 в 1-й, 15-й дни P – 110 в 1-й, 15-й дни Повтор с 28-го дня	11	6 (54%) (ПР – 18%, ЧР – 36%)	17 мес
J.B. Manola	2-я линия G – 800 в 1-й, 8-й дни D – 40 в 1-й, 8-й дни Повтор с 21-го дня	29	5 (20%) ЧР	–
D. Friedland	1–2-я линии G – 1000 в 1-й, 8-й дни D – 75 в 1-й день Повтор с 21-го дня	44	13 (32%) ЧР	1-годовая выживаемость – 68 %

*Примечание.* G – гемцитабин, P – паклитаксел, D – доцетаксел.

миотерапии служит схема гемцитабин + цисплатин (GC). Она столь же эффективна, как и MVAC, но менее токсична и легче переносится больными. Дальнейшие перспективы лекарственной терапии уротелиаль-

ного рака связаны с изучением 3-компонентных комбинаций с включением таксанов, разработкой режимов химиотерапии 2-й линии, преодолением механизмов резистентности опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581–92.
2. Vaidya A., Soloway M.S., Hawke C. et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001;165(1):47–50.
3. Stein J.P., Skinner D.G. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296–304.
4. Dalbagni G., Genega E., Hashibe M. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165(4):1111–6.
5. Cohen S.M., Goel A., Phillips J. et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006;11(6):630–40.
6. Sylvester R., Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000;11(7):851–6.
7. Sternberg C.N. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007;34(2):122–8.
8. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64(12):2448–58.
9. Harker W., Meyers F.J., Freiha F.S. et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract: A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1463–70.
10. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Preliminary results of M–VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133(3):403–7.
11. Von der Maase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? *Semin Oncol* 2002; 29(1 Suppl 3):3–14.
12. Stein J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol* 2003;169(1):116–7.

13. Logothetis C.J., Dexeus F.H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1050–5.
14. Herr H.W., Bajorin D.F., Scher H.I. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1298–301.
15. Tsukamoto T., Kitamura H., Takahashi A. et al. Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(6):295–306.
16. Skinner D.G., Daniels J.R., Russell C.A. et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459–64.
17. Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity MVAC chemotherapy and recombinant human G-CSF versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: EORTC Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638–46.
18. Pollera C.F., Ceribelli A., Crecco M. et al. Weekly gemcitabine in advanced or metastatic solid tumors. A clinical phase I study. *Invest New Drugs* 1994;12(2):111–9.
19. Stadler W.M., Kuzel T.M., Roth B. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *Eur J Cancer* 1997;33 Suppl 1:23–6.
20. Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3441–5.
21. Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ): final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921–7.
22. Von der Maase H., Hansen S.W., 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;18(17):3068–77.
23. Castagneto B., Zai S., Marengo D. et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology* 2004;67(1):27–32.
24. Kaufman D.S., Carducci M.A., Kuzel T.M. et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004; 22(5):393–7.
25. Albers P., Siener R., Härtle M. et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma — prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002;25(1):47–52.
26. Friedland D.M., Dakhil S., Hollen C. et al. A phase II evaluation of weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 2004;22(3):374–82.
27. Guardino A.E., Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *ASCO* 2002. Abstr. 2413.
28. Dreicer R., Manola J., Roth B.J. et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(5):1058–61.
29. Shelley M.D., Cleves A., Wilt T.J. et al. Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma. *BJU Int* 2011;108(2):168–79.