

Московская Медицинская Академия имени И.М.Сеченова
Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт имени П.А. Герцена
Кафедра онкологии ФПОВ ММА имени И.М.Сеченова



Возможности химиотерапии в комплексном лечении рака мочевого пузыря

Клинический ординатор

Яникова Аида Гайдаровна

Москва 2009

Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевают 335,8 тыс. человек. Число вновь выявленных случаев РМП в России в 2007 г. составило 13022 случая. Мужчины заболевают в 4 раза чаще, чем женщины. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2007 г. составил 12,2 на 100 тыс. мужского и 1,78 на 100 тыс. женского населения. Достоверное морфологическое подтверждение диагноза получено в 79,3% случаев. Наиболее частыми (95% в структуре всех новообразований мочевого пузыря) гистологическими формами злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря являлись переходно-клеточный рак (90-92%) и плоскоклеточный рак (6-8%). Ежегодно от РМП в мире умирают 132,4 тыс., а в России в 2007 г. – 7,0 тыс. пациентов. Стандартизированный показатель смертности в России составил 6,63 на 100 тыс. мужского населения и 0,77 на 100 тыс. женского населения.

Эпидемиология рака мочевого пузыря

На сегодняшний день в российской и зарубежной литературе описаны эпидемиологические факторы, так или иначе ассоциированные с высоким риском развития рака мочевого пузыря. Не являясь прямой причиной возникновения данной патологии, они, несомненно, принимают достаточное участие в онкогенезе рака мочевого пузыря. Среди таких факторов можно рассмотреть:

– географическое положение – в зависимости от географического расположения страны заболеваемость раком мочевого пузыря может варьировать, так, например, высокая заболеваемость отмечается в Западной Европе и Северной Америке, в то время как в Восточной Европе и некоторых регионах Азии достаточно низкая;

– пол и возраст – рак мочевого пузыря в первую очередь поражает мужчин. Общемировое соотношение мужчин и женщин, страдающих данной патологией 5:1. Среди больных раком мочевого пузыря преобладают лица старше 60 лет. Так, средний возраст заболевших мужчин в России составил 65,7 лет, а женщин 69,2 года. Заболеваемость и смертность отчетливо растут с возрастом, и в 2/3 случаев рак мочевого пузыря возникает у лиц старше 65 лет.

Факторы риска:

Профессиональная деятельность. Взаимосвязь между видом профессиональной деятельности и возникновением рака мочевого пузыря известна около 100 лет. Впервые она была заподозрена среди рабочих красильных и резиновых производств. Было продемонстрировано, что уровень риска развития рака мочевого пузыря у рабочих красильных производств при использовании вторичных ароматических аминов-нафтиламина и бензидина – в 10-50 раз выше, нежели в среднем в популяции. К настоящему времени установлено около 40 потенциально опасных профессий. Отмечено трехкратное повышение смертности от рака мочевого пузыря среди рабочих, контактирующих с 4-аминобифенилом, который используется в производстве смол и пластмасс. Также имеются данные о повышении уровня заболеваемости РМП у рабочих, занятых на резиновом и кожевенном производстве; у художников, использующих краски, основанные на бензидине; у водителей автотранспорта.

Курение. Установлено, что курильщики болеют данной патологией в 2-3 раза чаще, чем некурящие. Рост риска заболевания находится в прямой зависимости от интенсивности курения, при этом у «злостного» курильщика он повышен в 2-5 раз, достоверно возрастая с увеличением числа выкуриваемых в день сигарет и длительности курения.

Лекарственные вещества. Наиболее известными лекарственными препаратами, способными влиять на возникновение РМП, следует назвать фенацетин – содержащие

аналгезирующие средства; циклофосфамид. В зависимости от принимаемой дозы наблюдалось увеличение риска до 14,5.

Урологические заболевания. Много работ посвящено изучению взаимосвязи между инфекцией мочевого пузыря и величиной риска заболеваемости РМП, однако степень достоверности представленных авторами данных остается невысокой. Ряд авторов указывали на связь уростаза при некоторых урологических заболеваниях с факторами риска развития онкопатологии.

Шистосоматоз. Большое количество исследований проведено по изучению влияния шистосоматоза на заболевание РМП. Отмечено, что среди больных РМП шистосоматоз встречается чаще, чем среди пациентов контрольной группы.

Радиация. Радиоактивное излучение способно вызвать развитие злокачественных новообразований, в том числе и рака мочевого пузыря, хотя в процентном отношении такие больные встречаются не так уж и часто. В качестве примера могут служить пациенты, перенесшие облучение области таза.

Семейная предрасположенность. Основные сведения о семейной предрасположенности к развитию РМП сообщаются клиницистами. Проведенные исследования подтвердили, что действительно имеется увеличение риска заболевания в семьях, имеющих хотя бы одного больного раком мочевого пузыря, особенно при наличии у родственников предрасполагающих факторов, таких, как курение.

Папилломавирус человека. Роль человеческого папилломавируса в патогенезе рака мочевого пузыря во многом спорная. Отдельные специалисты обнаруживали человеческий папилломавирус у 100% больных переходноклеточным раком мочевого пузыря. В других исследованиях его находили относительно редко.

Эндогенные факторы. Метаболизм триптофана. Развитие опухолевого процесса в организме может явиться следствием нарушения обмена веществ и образования эндогенных канцерогенных соединений. Лабораторные и клинические исследования показали, что метаболиты триптофана могут быть этиологическим фактором РМП. Метаболиты триптофана имеют некоторое химическое подобие канцерогенным метаболитам ароматических аминов, и в физиологических условиях они быстро обезвреживаются, разрушаясь или соединяясь с другими веществами. У практически здоровых людей промежуточные продукты обмена триптофана в моче не обнаруживаются. Однако следует отметить, что к настоящему времени пока нет однозначного подтверждения влияния метаболитов триптофана на возникновение рака мочевого пузыря.

Патологическая классификация рака мочевого пузыря

Опухоли мочевого пузыря по своему гистогенезу достаточно разнообразны. При этом 95% составляют эпителиальные новообразования. На все остальные формы приходится от 5 до 10%.

Опухоли мочевого пузыря.

I Эпителиальные опухоли:

1. Переходноклеточная папиллома
2. Переходноклеточная папиллома, инвертированный тип
3. Плоскоклеточная папиллома

4. Переходноклеточный рак
5. Варианты переходноклеточного рака:
 - с плоскоклеточной метаплазией
 - с железистой метаплазией
 - с плоскоклеточной и железистой метаплазией

6. Плоскоклеточный рак

7. Аденокарцинома

8. Недифференцированный рак

II Неэпителиальные опухоли:

1. Доброкачественные
2. Злокачественные: – Рабдомиосаркома
3. Другие новообразования

III Смешанные группы опухолей:

1. Феохромоцитома
2. Лимфомы
3. Карциносаркома
4. Злокачественная меланома
5. Другие новообразования

IV Метастатические опухоли

V Неклассифицируемые опухоли

VI Неопухоловые изменения эпителия

1. Сосочковый (полипоидный) цистит
2. Гнезда фон Брунна
3. Кистозный цистит
4. Железистая метаплазия
5. Нефрогенная аденома
6. Плоскоклеточная метаплазия

VII Опухолоподобные поражения

1. Фолликулярный цистит
2. Малакоплакия
3. Амилоидоз
4. Фиброзный (фиброэпителиальный) полип
5. Эндометриоз
6. Гамартомы
7. Кисты

Клиническая классификация и стадирование рака мочевого пузыря

Среди специалистов общее признание нашла международная клиническая классификация рака мочевого пузыря по системе TNM. Эта классификация во многом универсальна и дает полное представление о больном для решения вопросов лечения и оценки прогноза.

Особенности классификации

Классификация применима только к раку. Папиллома исключается. Необходимо гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза.

Категория T устанавливается на основании физикального обследования, лучевых методов диагностики и эндоскопии.

Категория N устанавливается на основании физикального обследования и лучевых методов.

Категория M устанавливается на основании физикального обследования, лучевых методов.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы собственно таза, располагающиеся, главным образом, ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Распространенность не влияет на категорию N.

Клиническая классификация по системе TNM

T- первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории T для указания множественности поражения. Добавление (is) может быть сделано к категории T для указания одновременного присутствия карциномы *in situ*.

Tx – первичная опухоль не может быть оценена

TO – нет данных о первичной опухоли

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома

Tis – карцинома *in situ* (плоская опухоль)

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань

T2 – опухолевая инвазия мышечного слоя

T2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина)

T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)

T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку

T3a – микроскопически

T3b – макроскопически (экстравезикальный конгломерат)

T4 – опухоль распространяется на любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку

T4a – опухолевая инвазия предстательной железы или матки, или влагалища

T4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле не более 2 см в наибольшем измерении

N2 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении, или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не больше 5 см в наибольшем измерении.

N3 – метастазы в регионарных лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении.

M – отдаленные метастазы

MX – отдаленные метастазы не могут быть оценены

MO – нет отдаленных метастазов

M1 – отдаленные метастазы

pTNM – патологоанатомическая классификация.

pT, pN и pM- категории соответствуют T, N и M категориям.

G – гистопатологическая градация.

Gx – степень дифференцировки не может быть оценена

G1 – высоко дифференцированная опухоль

G2 – умеренно дифференцированная опухоль

G3 – низкодифференцированная

G4 – недифференцированная опухоль

Таблица 1. Группировка РМП по стадиям

I Стадия Oa	Ta	N0	MO
Стадия Ois	Tis	N0	MO
Стадия I	T1	N0	MO
Стадия II	T2a	N0	MO
	T2b	N0	MO
Стадия III	T3a	N0	MO
	T3b	N0	MO
	T4a	N0	MO
Стадия IV	T4b	N0	MO
	Любая T	N1,2,3	MO
	Любая T	Любая N	M1

Клиническая картина рака мочевого пузыря

Клиническое течение рака мочевого пузыря во многом определяется стадией заболевания и внутриорганной локализацией.

Начальные стадии (T₀ – T₁) обычно протекают бессимптомно и не вызывают беспокойства у больного. Одним из первых признаков болезни является гематурия. При локализации опухоли в области шейки мочевого пузыря больной может отметить терминальную гематурию. Вместе с тем возможна и тотальная гематурия с отхождением бесформенных сгустков. Степень кровотечения не отражает величины опухоли. Порой гематурия из небольших новообразований может привести к тампонаде мочевого пузыря, что зачастую требует срочного оперативного вмешательства. При начальных стадиях заболевания кровотечение может быть однократным и затем не повторяться длительное время, иногда годы. Хорошее состояние, отсутствие других симптомов болезни дезориентируют больного, а иногда и врача, что задерживает необходимое обследование.

По мере роста опухоли начинают появляться и другие симптомы болезни. Больные жалуются на дизурию, которая может быть первым и единственным проявлением заболевания. Развитие дизурии на первых порах может быть связано с присоединением инфекции, хронической задержкой мочи. Постепенно появляются боли над лоном. Первоначально они связаны с актом мочеиспускания, а в последующем становятся постоянными и разной степени интенсивности. Чем больше опухоль, степень прорастания и инфильтрации стенки мочевого пузыря, тем сильнее боли. Присоединяются боли в промежности, в области крестца. Уменьшается емкость мочевого пузыря, мочеиспускание становится более частым и болезненным, а гематурия – более интенсивной и продолжительной. Появляется анемия, гемоглобин резко падает. По мере роста опухоли сдавливаются устья мочеточников и постепенно развивается хроническая почечная недостаточность, нередко на фоне пиелонефрита. Постепенно уменьшается количество мочи и наступает анурия.

Обследование больного в подобной ситуации затруднено. Целесообразно провести чрезкожную пункционную нефростомию, снять интоксикацию и провести необходимое обследование. Степень распространенности опухолевого процесса не всегда соответствует состоянию больного.

Отдельно стоит вопрос о раке *in situ* (CIS) в силу особенностей его клинического проявления и течения. В большинстве случаев признаки заболевания неспецифичны. Чаще всего они проявляются симптомами раздражения нижних мочевыводящих путей, которые выражаются в дизурии, частом и болезненном мочеиспускании, императивных позывах. Наличие всех перечисленных симптомов, при отсутствии инфекции нижних мочевых путей, должно настораживать уролога в отношении CIS. Тем более что диагностика в данном случае проста и эффективна с помощью цитологического исследования мочи.

Сложность в интерпретации клинических симптомов представляется у больных с воспалительными изменениями мочевого пузыря и предстательной железы в связи с большой схожестью проявлений заболевания с таковым при раке мочевого пузыря. Большинство больных предъявляет жалобы на частое мочеиспускание, сопровождающееся резами во время и в конце акта, никтурию. У половины больных наблюдается микрогематурия, а в отдельных случаях и макрогематурия со сгустками или без таковых. Довольно часто пациенты жалуются на боли в области мочевого пузыря, паховых областей, промежности.

Если хронический цистит очень часто сопровождается дизурией, то при плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) мочеиспускание обычно не нарушено или незначительно

учащено, однако, при наполненном мочевом пузыре появляются чувство тяжести, тупые боли над лоном, в паховых областях или промежности.

Методы диагностики рака мочевого пузыря

Для выбора тактики лечения важно определение стадии опухоли. Для этого используются различные диагностические методы.

Абдоминальное и трансуретральное ультразвуковое сканирование одобрено для диагностики опухолей мочевого пузыря, но сопряжено со сложностью определения локальной протяженности опухоли. Транскуптанное ультразвуковое сканирование может быть дополнено трансректальной или трансвагинальной сонографией с промежностной пункционной биопсией. Точность скринингового неинвазивного трансабдоминального ультразвукового исследования возрастает с увеличением размеров опухолей, составляя 82% при опухолях более 5 мм.

Цистоскопия – основной метод диагностики опухолей мочевого пузыря. Большое значение придается при этом диагностической резекции опухолей, которая дает возможность одновременного послойного морфологического исследования, а методы фульгурации и лазерного разрушения опухолей ограничивают возможности диагностики, так как не позволяют взять все иссекаемые слои и уточнить распространение опухоли.

Морфологические методы являются приоритетными в диагностике рака мочевого пузыря.

Цитологическая диагностика рака мочевого пузыря основана на морфологических особенностях злокачественных клеток, которым свойственна атипия формы. Однако микроскопическое исследование смыва из пузыря или осадка при опухолях высокой степени злокачественности может быть ошибочным в 20%, так как подобные изменения возможны при тяжелом воспалении, после лучевой или химиотерапии в течение года.

Поточная цитометрия является более специфическим и точным методом. Методы цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря подразделяют на “слепые” (свободной мочи или смыва) и способы целенаправленного получения материала во время цистоскопии.

Количественный флуоресцентный анализ, компьютерная ДНК-диагностика, иммуногистохимический анализ приобретают все большее значение и служат важными вспомогательными методами не только диагностики, но и изучения реакций опухоли на лечение, а также оценки рецидивирования опухоли.

Сведения о T- и других антигенах, рецепторах эпидермального фактора роста, биохимических маркерах, хромосомных аномалиях, определение ядерной экспрессии p53 и других генов приобретают большое значение на современном этапе.

Традиционные рентгеновские исследования выявляют дефект наполнения, подтверждаемый впоследствии цистоскопией. Экскреторная урография и радиоизотопные методы важны для обследования верхних мочевых путей по поводу уротелиальных опухолей, так как обструкция мочеточников обычно является признаком мышечно-инвазивного рака.

Компьютерная томография (КТ) является важным неинвазивным методом обследования больных раком мочевого пузыря. Метод дает информацию о состоянии тазовых и парааортальных лимфоузлов, возможных метастазах в печень и надпочечники. Компьютерная томография рекомендована для выявления рецидивов рака даже при бессимптомном течении болезни. Контрастирование улучшает визуализацию, но без статистической значимости.

Аспирационная биопсия увеличенных лимфатических узлов как самостоятельная процедура под контролем компьютерной томографии может осуществляться для подтверждения существования неоперабельных метастазов в лимфоузлы.

Считают, что тазовая лимфангиография не имеет преимуществ перед компьютерной томографией и определяет метастазы в 50-60% случаев, являясь при этом инвазивным методом. КТ может использоваться совместно и с тонкоигольной аспирационной биопсией тазовых лимфоузлов для определения, но не исключения наличия в них метастазов.

Метод ядерно-магнитного резонансного (ЯМР) сканирования и его современные технические приемы позволяют уточнить стадию заболевания и оценить состояние стенки мочевого пузыря, паравезикального пространства, окружающих органов и систем.

Предполагается, что фотодинамическое исследование может стать основой традиционной диагностики рака мочевого пузыря. Этот метод диагностики внутриэпителиального поражения важен для определения наличия или отсутствия предраковых или раковых повреждений слизистой и не дает ложно-положительных результатов.

Перечисленный набор методов диагностики необязателен для всех больных раком мочевого пузыря. Исследования должны проводиться индивидуально и углубляться по мере необходимости для уточнения диагностики и оптимизации лечения.

Кроме того, многие больные перед пластическим замещением мочевого пузыря сегментом кишечника нуждаются в тщательных уродинамических исследованиях для обеспечения адекватного механизма удержания мочи после операции. В определенных случаях необходимо специальное обследование верхних мочевых путей.

Лечение рака мочевого пузыря.

Основным методом лечения РМП, как поверхностного, так и инвазивного, является оперативный. Однако, несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники, применение обширных оперативных вмешательств, результаты самостоятельного хирургического лечения больных РМП часто остаются неудовлетворительными. При поверхностном раке в среднем у 60 – 70% больных наблюдаются рецидивы заболевания, а у 10-15% – прогрессия опухоли. От 40 до 80% больных инвазивным РМП, подвергнутых цистэктомии, погибают от метастазов. Химиотерапия как метод, позволяющий в значительной степени улучшить результаты оперативного лечения, нашла широкое применение в последние два десятилетия. Варианты проведения химиотерапии различны при разных стадиях заболевания.

Химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря

Для улучшения результатов лечения поверхностного рака мочевого пузыря широко применяется адьювантная внутрипузырная химиотерапия, которая при высокой местной эффективности позволяет избежать многих побочных эффектов системной терапии. Целью внутрипузырной терапии во время ТУР является профилактика имплантации опухолевых клеток, после радикальной ТУР – профилактика прогрессирования. В настоящее время имеется порядка десяти химиотерапевтических препаратов, однако говорить о каком-либо из них как о золотом стандарте пока не представляется возможным, так как не накоплен достаточный клинический материал, на основании которого можно

сделать такой смелый вывод. Наиболее широко применяемыми препаратами являются митомицин, доксорубицин, ТиоТЭФ, эпирубицин.

Показаниями к внутрипузырной химиотерапии служат:

- множественные поражения мочевого пузыря, когда невозможно выполнить ТУР и имеются противопоказания к цистэктомии;
- нерадикально выполненная предшествующая ТУР;
- наличие рака *in situ*.

Внутрипузырная химиотерапия имеет свои достоинства:

- создается большая концентрация лекарственного средства, воздействующего непосредственно на опухоль;
- значительно снижается количество препарата, попадающего в общий кровоток, что уменьшает проявления системной токсичности;
- папиллярные опухоли имеют гораздо большую всасывающую поверхность, чем нормальная слизистая, т.е. токсическое действие на опухоль гораздо более выражено, чем на неизмененную слизистую;
- лекарственное средство оказывает воздействие на субклинические опухолевые образования слизистой мочевого пузыря.

Тиотэф (Thio-Тера, Thiophosphamidum) – один из первых противоопухолевых препаратов – полифункциональный алкилирующий агент, относящийся к группе этилениминов, действующий на активно делящиеся клетки и подавляющий в них синтез ДНК. Внутрипузырно применяется в дозе от 20 до 60 мг, растворенной в 50 мл физиологического раствора с экспозицией до 2 часов. Вводится 1-2 раза в неделю, суммарно не более 240-300 мг под контролем анализов крови, т.к. возможна лейкопения.

В настоящее время с появлением новых лекарственных средств его стали использовать значительно реже. Из недостатков упомянутого препарата следует отметить отсутствие эффекта у одной трети больных, значительная проницаемость через слизистую мочевого пузыря в общий кровоток и возможность общетоксического влияния на организм, костный мозг с развитием лейко- и тромбоцитопении.

По суммарным данным различных авторов, внутрипузырная химиотерапия Тиотэфом 203 больных с множественными поверхностными опухолями вызвала полную регрессию у 64 (31%) больных. Среди больных, леченных Тиотэфом в Онкологическом научном центре, полная регрессия опухоли получена у 18,2%, частичная у 9,1%.

Адриамицин (доксорубицин) – Adriamycinum и фармарубицин (эпирубицин) – Pharmarubicin – противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда. Для них характерно быстрое исчезновение из крови, они выделяются сравнительно медленно, в течение 2 суток с мочой (20%) и калом (10%). Применяется внутрипузырно по 30-50 мг препарата в 50 мл физиологического раствора с экспозицией в 1 час. Инстилляции проводятся ежедневно в течение 10 дней. Некоторые авторы рекомендуют более щадящий режим введения препарата – по 20-50 мг 2-3 раза в неделю. При появлении выраженной дизурии необходимо сделать перерыв в лечении до стихания симптомов воспаления. Эпирубицин менее токсичен, чем доксорубицин. Адриамицин (доксорубицин) и фармарубицин (эпирубицин) в настоящее время при поверхностном раке мочевого пузыря применяются значительно чаще, нежели Тиотэф. В основном их назначают с целью профилактики рецидива заболевания после операции ТУР. Наиболее часто встречающееся осложнение при их применении – цистит. Кроме того, из возможных крайне редких осложнений следует отметить угнетение кроветворения, тошноту, рвоту, алопецию, кумулятивный кардиотоксический эффект. Непосредственные

кардиотоксические побочные реакции обратимы и не представляют угрозы для жизни больного, хотя при больших дозировках препарата (свыше 500 мг) возникшая кардиомиопатия может привести к смертельному исходу.

Митомицин С (Mitomycin C) – противоопухолевый антибиотик, выпускается во флаконах по 5-30-40 мг и вводится внутривенно от 20 до 50 мг в 20-50 мл физиологического раствора 1 раз в неделю до 8-10 доз.

Его популярность в деле лечения поверхностного РМП обусловлена тем, что по своей эффективности он выходит на первое место среди применяемых химиопрепаратов и по результатам лечения приближается к иммунотерапии. Митомицин С, проникая внутрь клетки, проявляет свойства биотрифункционального алкилирующего агента, что приводит к избирательному ингибированию синтеза ДНК. В высоких концентрациях вызывает супрессию клеточной РНК и синтез белка, особенно в поздних G1 и S фазах.

Противопоказаниями к применению являются гиперчувствительность, тромбоцитопения, коагулопатия, в том числе тенденция к кровоточивости, беременность, кормление грудью, детский возраст (в исследованиях на крысах и мышах показано наличие канцерогенного действия). Как ограничение к применению указывают на нарушение функции костного мозга, печени, почек (уровень креатинина более 0,15 ммоль/л), предшествующее лечение цитотоксическими препаратами или лучевую терапию. Особо выделяют инфекционные заболевания, так как при ветряной оспе, опоясывающем герпесе есть риск тяжелых осложнений.

Частота рецидивов при хирургическом подходе к лечению больных поверхностным РМП составила 52% (40-68%), а при использовании адъювантной ХТ – 37% (7-67%). В 3 исследованиях из 5 не получено достоверных различий. Однако в целом применение после ТУР Митомицина С уменьшило частоту рецидивов на 15%. При сравнении эффективности профилактического лечения, по данным Онкологического научного центра, были получены следующие результаты (см. таблицу 2).

Таблица 2. Эффективность профилактического лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря

Препарат	Число больных	Частота рецидивов (%)
БЦЖ	91	16,5
Адриамицин	44	68,2
Тиотэф (60мг)	23	52,2
Контрольная группа	61	73,8

Как видно из представленных данных, профилактическое лечение больных поверхностным раком мочевого пузыря, безусловно, снижает количество рецидивов опухоли, что особенно заметно при проведении иммунотерапии.

Врача и больного в процессе лечения волнует вопрос, не может ли опухоль прогрессировать и переходить в другие стадии.

По данным различных авторов, представленных в литературе, возможность прогрессирования опухоли на фоне проводимого лечения остается, хотя в случае проведения профилактической химиотерапии – в относительно небольшом проценте.

Рак in situ. Цитотоксическая химиотерапия у больных с упомянутой формой опухоли дает хорошие результаты и в 40-60% случаев может привести к полной регрессии заболевания.

Таблица 3. Результаты внутрипузырной терапии при первичной карциноме in situ (L. Voscon-Gibod 1999)

Препарат	Количество больных	Полный ответ (%)
Тиотэф	89	38
Доксорубин	212	48
Митомицин С	147	53
БЦЖ	718	70

Как видно из представленной таблицы 3, от проводимой химиотерапии в большом количестве наблюдений получен хороший ответ, но, тем не менее, следует отметить, что эффективным методом лечения остается внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ.

Иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря

Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря

Иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря получила широкое распространение после того, как в 1976 г. Morales и соавторы впервые опубликовали данные об эффективном внутрипузырном применении вакцины БЦЖ при поверхностных новообразованиях мочевого пузыря. С тех пор во многих проспективных рандомизированных клинических исследованиях были продемонстрированы высокая противоопухолевая активность вакцины БЦЖ в отношении поверхностного переходноклеточного папиллярного рака мочевого пузыря и рака *in situ* и лучшие результаты при адьювантном применении БЦЖ-терапии после ТУР по сравнению с оперативным лечением одним или в комбинации с адьювантным применением химиопрепаратов.

Механизм действия

С тех пор, как была открыта способность БЦЖ стимулировать иммунитет и ее противоопухолевое действие, были предприняты многочисленные исследования, направленные на выяснение механизма действия БЦЖ.

Было показано, что при введении БЦЖ в мочевой пузырь развивается воспалительная реакция, но для этого необходим непосредственный контакт микобактерий со стенкой мочевого пузыря. В работах Ratliff и соавт.[24, 25, 26] была продемонстрирована важная роль фибронектина в связывании БЦЖ со стенкой мочевого пузыря и участие Т-клеток при развитии местной иммунной реакции. Лечение опухолей, имплантированных бестимусным мышам, оказывается безуспешным, но если этим мышам ввести Т-клетки, проявляется противоопухолевый эффект БЦЖ. Исследования на мышах с нормально функционирующим тимусом, у которых для подавления Т-клеточного иммунитета применяли моноклональные антитела, также подтвердило необходимость присутствия Т-лимфоцитов для проявления противоопухолевой активности БЦЖ. В ряде работ продемонстрировано, что для развития противоопухолевого действия БЦЖ необходимо присутствие CD8 цито-токсических лимфоцитов и CD4 клеток-хелперов. Эти данные позволяют считать, что противоопухолевая активность БЦЖ обусловлена неспецифическим локальным иммунным процессом.

Иммунологический механизм противоопухолевого действия БЦЖ подтверждается еще и тем, что в ответ на инстилляцию БЦЖ в моче появляются некоторые цитокины: интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6; фактор некроза опухолей, интерферон (ИНФ)-гамма. Повышенная секреция цитокинов отмечается в течение 2-8 часов после инстилляций и снижается до нормального уровня в течение 24 часов у большинства больных. Ни ИЛ-2, ни фактор некроза опухолей не были обнаружены в моче здоровых людей и в очень редких случаях и низких концентрациях ИЛ-2 определялся при неспецифическом цистите. Наибольший уровень цитокинов определялся после 5-го и 6-го введений БЦЖ. Отмечалась выраженная корреляция между уровнем ИЛ-2 в моче и временем наступления рецидива ($p=0,003$) (у ИЛ-2-позитивных больных были поздние (позже 6 мес.), а у ИЛ-2-негативных – ранние рецидивы)

В ряде исследований путем инкубации опухолевых клеток с БЦЖ было показано, что БЦЖ не обладает прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки.

Таким образом, механизм противоопухолевого действия вакцины БЦЖ до конца не изучен. Однако многочисленными исследованиями показано, что в основе его лежит локальная иммунная реакция, в которой задействованы Т-лимфоциты, макрофаги, целый ряд цитокинов.

Клинические данные

Согласно современным представлениям, лечение поверхностного рака мочевого пузыря должно заключаться в удалении опухоли, профилактике рецидивов заболевания и предупреждении прогрессии. Если для удаления опухоли чаще всего применяется трансуретральная резекция мочевого пузыря, то внутривезикулярная иммунотерапия и химиотерапия призваны решить вторую и третью задачи терапевтической программы.

Профилактическое применение внутривезикулярной БЦЖ-терапии при поверхностном раке мочевого пузыря

а) Влияние на частоту рецидивов заболевания

Вакцина БЦЖ является высокоэффективным препаратом, применение которого после ТУР приводит к значительному снижению частоты рецидивов поверхностного РМП. Многие авторы считают, что сочетание ТУР с профилактической внутривезикулярной иммунотерапией вакциной БЦЖ является «золотым стандартом» лечения поверхностных новообразований мочевого пузыря.

Kamat и соавт. [27] проводили профилактическую терапию 50 больным РМП T_a-T₁ после ТУР; контрольную группу составили 45 больных, отказавшихся от лечения. Рецидивы развились у 24 (48%) пациентов в группе БЦЖ и у 38 (84,4%) – в контрольной группе. Среднее время до первого рецидива – 17,6 мес. в группе БЦЖ и 10,9 мес. в контроле (все показатели достоверно отличаются). Преимущество БЦЖ было как при одиночных, так и при множественных опухолях, как при T_a, так и при T₁, как при G₂, так и при G₃. При G₁ преимущества в группе БЦЖ не было. Таким образом профилактическая иммунотерапия не только снижала частоту рецидивов, но и отодвигала сроки их появления. Отсутствие преимущества в группе БЦЖ при опухолях G₁ не связано с неэффективностью иммунотерапии, а обусловлено меньшей склонностью к рецидивированию опухолей 1-й степени клеточной анаплазии.

Большое значение имеет применение внутривезикулярной БЦЖ-терапии при раке мочевого пузыря T₁ G₃. Эта опухоль отличается высоким злокачественным потенциалом, выражающемся в частых рецидивах и склонности к инвазивному росту.

До применения БЦЖ у трети больных раком мочевого пузыря T₁G₃ отмечалась прогрессия заболевания. Именно поэтому многие авторы выполняли при данной стадии радикальную цистэктомию. Применение иммунотерапии позволило снизить частоту прогрессии до 14%. В настоящее время методом выбора при лечении рака мочевого пузыря T₁G₃ является ТУР с последующим профилактическим применением внутривезикулярных инстилляций вакцины БЦЖ. При неэффективном первом индукционном курсе целесообразно проведение второго такого же курса иммунотерапии. При отсутствии эффекта от БЦЖ-терапии выполняется цистэктомию. Рассчитанная 5-летняя выживаемость после немедленной цистэктомии составляет 82%, а после применения БЦЖ-терапии достигает 91%.

Некоторыми авторами отмечается, что эффективность лечения вакциной БЦЖ снижается у больных, которые ранее получали внутривезикулярную химиотерапию.

Стадия заболевания также оказывает влияние на частоту рецидивов и эффективность БЦЖ-терапии. По данным О.Б.Лорана, [17] профилактическая БЦЖ-терапия снижала частоту рецидивов рака мочевого пузыря при стадии T₁ с 78% до 29%, а при стадии T_a – с 45% до 16% по сравнению с больными, подвергнутыми только трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Большое значение в профилактике рецидивов заболевания некоторые авторы придают проведению поддерживающей терапии в дополнение к 6-недельному индукционному курсу.

Отмечается целесообразность проведения повторных курсов профилактической иммунотерапии при рецидивах, развившихся после уже проведенной профилактической БЦЖ-терапии.

б) Влияние на прогрессию

Опубликованные данные о влиянии профилактической внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ на частоту прогрессии поверхностных новообразований мочевого пузыря противоречивы. Имеются исследования, не подтверждающие уменьшения доли прогрессии при применении БЦЖ. Наряду с ними в ряде исследований продемонстрировано положительное влияние БЦЖ-терапии по сравнению с чисто оперативным подходом. Так, Pagano и соавт. [28] представили результаты рандомизированного лечения 133 пациентов и показали, что прогрессия до стадии T2 и выше наблюдалась у 4% больных, получавших БЦЖ, и у 17% – в контрольной группе. Lamm и соавт. [29] сравнили результаты адьювантного применения БЦЖ и доксорубицина. Оказалось, что увеличение стадии заболевания (прогрессия) имело место у 37% больных, получавших доксорубицин, и у 15% пациентов, получавших БЦЖ.

Таким образом, внутривезикулярная БЦЖ-терапия зарекомендовала себя как высокоэффективный метод профилактики рецидивов и предупреждения прогрессии поверхностного рака мочевого пузыря.

Применение БЦЖ-терапии при раке in situ

До внедрения в клиническую практику БЦЖ-терапии частота прогрессии при раке in situ превышала 50%. Эффективность внутривезикулярной химиотерапии была невелика, поэтому эта форма рака мочевого пузыря, учитывая ее высокую злокачественность, служила основанием для выполнения цистэктомии. Применение внутривезикулярной БЦЖ-терапии позволило получить полную регрессию опухоли более чем у 70% больных, причем у значительной части больных с полной регрессией опухоли наблюдается длительный безрецидивный период (5 лет и более). В настоящее время внутривезикулярная БЦЖ-терапия стала методом выбора при раке in situ.

В качестве примера приводим данные Юго-Западной Онкологической Группы США [29]. Была оценена эффективность доксорубицина и БЦЖ при лечении рака in situ. Полная регрессия опухоли была зарегистрирована у 34% больных, получавших доксорубицин, и у 70% – лечившихся вакциной БЦЖ. При среднем времени наблюдения 65 мес. только 18% больных, пролеченных доксорубицином, не имели опухоли в течение 5 лет, тогда как в группе получавших БЦЖ-терапию 45% пациентов были свободны от опухоли. 65% больных, у которых после применения БЦЖ отмечалась полная регрессия опухоли, не имели рецидива в течение 5 лет.

Обычно применяется «стандартная» схема иммунотерапии: 120 мг вакцины БЦЖ вводят в мочевой пузырь один раз в неделю на протяжении 6 недель. Больным с персистирующей опухолью при отсутствии прогрессии показано проведение второго индукционного курса иммунотерапии.

Если же после второго 6-недельного курса лечения в мочевом пузыре остается рак in situ, дальнейшая БЦЖ-терапия не перспективна.

Больные с полной регрессией опухоли подлежат наблюдению или переводятся на поддерживающее лечение.

Таким образом, БЦЖ-терапия – метод выбора при раке in situ, ее эффективность в среднем составляет около 70%. Положительным эффектом является значительная продолжительность безрецидивного периода.

БЦЖ-терапия при поверхностном (Tа и T1) переходноклеточном раке мочевого пузыря

Значительно реже внутривезикулярная БЦЖ-терапия применяется как самостоятельный метод лечения поверхностного папиллярного рака мочевого пузыря. Обычно речь идет о больных с обширным мультифокальным поражением мочевого пузыря, которым по тем или иным причинам не может быть произведена цистэктомия, а радикальное удаление опухоли с помощью ТУР мочевого пузыря маловероятно. Большинство публикаций о применении БЦЖ при поверхностных папиллярных новообразованиях мочевого пузыря относятся к 1980-м годам, то есть к периоду изучения эффективности БЦЖ-терапии. Дозы и режимы проведения иммунотерапии не отличаются от таковых при раке *in situ*.

По данным ряда авторов, эффективность иммунотерапии зависит от стадии поверхностного РМП – Tа или T1. Полная регрессия опухоли отмечается у 56-62% больных при стадии Tа, и у 25-53% при T1.

Следует отметить, что при распространении поверхностного РМП на простатический отдел уретры показания к применению иммунотерапии остаются такими же, как и при распространении опухоли в пределах мочевого пузыря, так как эффективность лечения остается прежней.

Дозы и режимы лечения

За 25-летний период применения вакцины БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря были апробированы многие схемы лечения, однако вопрос об оптимальном варианте остается открытым до сих пор.

Предлагалось сочетать внутривезикулярные инстилляциии с внутривезикулярным введением БЦЖ. Предполагалось, что внутривезикулярная сенсibilизация больного будет способствовать большей противоопухолевой активности. Многочисленные рандомизированные исследования, посвященные; этому вопросу, не выявили преимущества сочетанного применения.

Вопрос о дозе вакцины БЦЖ служит предметом многочисленных дискуссий. «Стандартной» разовой дозой БЦЖ, которая применялась до недавних пор в большинстве исследований, считалась доза 120 мг. Однако наряду с высокой эффективностью внутривезикулярных инстилляциии практически всеми специалистами отмечалась выраженная токсичность БЦЖ-терапии. Стремясь к снижению частоты побочных эффектов, многие авторы пошли по пути уменьшения дозы БЦЖ до 81 мг, 75 мг, 27 мг. Так, Hurler и соавт. [31] сообщили об успешном лечении 70 больных раком *in situ* еженедельными инстилляцииями 75 мг БЦЖ в течение 6 недель с последующей поддерживающей терапией в течение года у больных с полной регрессией опухоли. В исследовании Bassi [30] оценены 5-летние результаты иммунотерапии и не найдено существенных различий в безрецидивной выживаемости и частоте прогрессии при использовании низкой (75 мг) и высокой (150 мг) доз БЦЖ. Mask и соавт. [32] применяли БЦЖ (Connaught) в разовой дозе 30 мг еженедельно в течение 6 недель у 44 больных первичным или рецидивным Tа-T1 переходноклеточным раком мочевого пузыря G1-2. Полная регрессия опухоли получена у 61,4 больных. Таким образом, во многих исследованиях показано, что низкие дозы вакцины БЦЖ могут быть так же эффективны, как и высокие.

Продолжает обсуждаться вопрос об оптимальной схеме лечения. Режим внутривезикулярной БЦЖ-терапии с шестью еженедельными инстилляцииями, предложенный Morales, применяется до сих пор и трудно доказать, что какая-либо другая схема была бы предпочтительнее. Однако лишь в немногих исследованиях изучалась рациональность данного режима.

Имеются многочисленные наблюдения, говорящие о том, что в ряде случаев проведение одного 6-недельного индукционного курса иммунотерапии не является оптимальным: приблизительно у 40% больных не отмечается эффекта, тогда как у большинства из них ответ на лечение появляется после повторного 6-недельного курса. Например, Catalona и соавт. [33] показали, что после одного 6-недельного курса БЦЖ-терапии полная регрессия опухоли имела место у 44% больных. После проведения не ответившим на 1-й курс больным повторного индукционного курса иммунотерапии полная регрессия наблюдалась у 63% пациентов, включенных в исследование.

Неоднозначным является мнение относительно длительности проведения иммунотерапии. Так, Badalament и соавт. [34] не нашли разницы в результатах лечения двух групп больных: получивших только один индукционный 6-недельный курс БЦЖ-терапии и тех, кому после индукционного курса ежемесячно проводилась поддерживающая иммунотерапия в течение 24 месяцев. Наоборот, в других рандомизированных исследованиях показано снижение частоты рецидивов у больных, которым проводилась поддерживающая иммунотерапия.

Следует отметить, что жизнеспособность БЦЖ при внутрипузырной иммунотерапии имеет решающее значение для эффективности лечения. Поэтому применение современных антибактериальных препаратов, которые не отнесены в группу противотуберкулезных, но к которым могут быть чувствительны микобактерии, может оказать неблагоприятное влияние на эффективность лечения. Было показано, например, что штамм БЦЖ Connaught высоко чувствителен к препаратам группы фторхинолонов (ципрофлоксацину, офлоксацину), некоторым аминогликозидам (гентамицину), доксициклину. Поэтому следует избегать назначения этих препаратов при необходимости проведения антибактериального лечения во время БЦЖ-терапии.

Сравнение эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии и внутрипузырной химиотерапии при поверхностном раке мочевого пузыря

В основных рандомизированных исследованиях лечение БЦЖ сравнивали по эффективности с тиофосфамидом, доксорубицином и митомицином, преимущество вакцины перед тиофосфамидом или доксорубицином практически не вызывает сомнений.

Проведено несколько рандомизированных исследований для сравнительной оценки эффективности противорецидивного лечения с использованием БЦЖ и митомицина С. Оба этих препарата могут применяться как внутрипузырные агенты первой линии при опухолях низкой и средней степени злокачественности, но при наличии факторов плохого прогноза предпочтение следует отдавать терапии с использованием БЦЖ.

Отмечается эффективность внутрипузырных инстилляций вакцины БЦЖ у больных с неудачной внутрипузырной химиотерапией.

Побочные проявления и осложнения внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ

Внутрипузырные инстилляциии вакцины БЦЖ, приводящие к развитию иммунного воспаления в стенке мочевого пузыря, сопровождаются побочным действием у значительной части больных. Этому могут способствовать снижение защитных сил организма больного, изменение по каким-либо причинам вирулентности применяемого штамма микобактерий, наличие воспалительных изменений мочевого пузыря, вызванных другими микроорганизмами. Причиной развития осложнений может быть нарушение техники внутрипузырных инстилляций, несоблюдение рекомендуемых временных интервалов между операцией и началом БЦЖ-терапии, развитие аллергической реакции на БЦЖ и прочие причины. Трудно провести четкую грань между побочным действием иммунотерапии, которое наблюдается у многих больных и не требует лечения, и нежелательными токсическими проявлениями и осложнениями и оценить риск их

возникновения. Считается, что вероятность развития осложнений, связанных с применением БЦЖ, составляет 5-10%.

Наиболее часто местное побочное действие внутривезикулярной БЦЖ-терапии выражается в развитии дизурических явлений и цистита, появление которых отмечают до 80% больных, и макрогематурии, которую отмечают до 40% пациентов. Обычно подобные симптомы появляются после 2-3 введений БЦЖ, начинаются через 2-3 часа после инстилляций и продолжаются в течение 1-2 суток. С увеличением количества инстилляций выраженность побочных проявлений может нарастать. Чаще указанные проявления проходят самостоятельно, или может быть проведено симптоматическое лечение. Системным проявлением побочного действия БЦЖ-терапии является повышение температуры тела, не превышающее 38,5°C, которое отмечают до 40% пациентов в день инстилляций. Обычно продолжительность лихорадки составляет не более 48 часов. Специального лечения не требуется, или могут применяться жаропонижающие препараты.

До 20% больных отмечают локальные осложнения в виде выраженных циститов, не проходящих к моменту следующей инстилляции. В таких случаях лечение должно быть прервано. После исключения бактериального цистита иной этиологии назначается терапия противотуберкулезными препаратами до исчезновения симптомов и в течение 2 недель после нормализации состояния. БЦЖ-терапия может быть затем продолжена сниженной до 30% и даже до 10% дозой. Крайне редко развивается тяжелый язвенный цистит, плохо поддающийся лечению. При анализе причин осложнений выяснилось, что они развиваются чаще всего у больных с уменьшенной или уменьшающейся емкостью мочевого пузыря, у лиц, перенесших операцию или облучение мочевого пузыря.

Относительно редко (3-5%) наблюдаются локальные осложнения в виде симптоматических грануломатозных циститов, простатитов, эпидидимитов (асимптоматические грануломатозные простатиты имеют место более чем у 40% пациентов, и они не требуют лечения). У ряда больных развитие грануломатозных инфильтратов в области устьев мочеточников может привести к нарушению пассажа мочи из верхних мочевых путей и потребовать временного их дренирования. При развитии подобных осложнений показана терапия изониазидом (300 мг в сутки) и рифампицином (600 мг в сутки) в течение 3 месяцев.

Редко наблюдаются грануломатозное поражение паренхимы почек, системные осложнения типа сепсиса с очагами специфического воспаления в печени, легких, почках и других органах, а также аллергические реакции на введение БЦЖ.

Снижение частоты осложнений является важнейшей задачей, которой посвящены многочисленные исследования. Одним из возможных путей преодоления токсичности БЦЖ является уменьшение разовой дозы препарата.

Относительно новым направлением является лечение рекомбинантными и нативными цитокинами (интерфероны, интерлейкины). Сравнительного анализа эффективности указанного метода и БЦЖ на достаточном количестве клинических наблюдений не проводилось.

Наравне с химиотерапией и иммунотерапией для профилактики рецидива при поверхностном раке мочевого пузыря может применяться и фотодинамическая терапия.

Химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря

Оценка результатов лечения инвазивного рака мочевого пузыря показала, что локальное лечение – цистэктомия, лучевая терапия или их комбинация может контролировать течение заболевания примерно у 50% больных. Развитие местного рецидива, метастазов ведет к дальнейшему прогрессированию и распространению заболевания. Поиск

дальнейших видов лечения привел к изучению эффективности различных химиопрепаратов в режиме монотерапии, а также их комбинаций. Данные исследований, опубликованные в литературе, показали, что регрессия опухоли варьировала от 20% в случае применения единичных препаратов до 70%, при использовании комбинированной терапии. В таблице 4 приведены характеристики основных классов химиопрепаратов, используемых как для лечения рака мочевого пузыря, так и для терапии других злокачественных новообразований мочеполовой системы.

Полученные результаты послужили основанием для сочетания химиотерапии с хирургическим и лучевым методами лечения. В литературе четко сформулированы понятия использования химиотерапии по отношению к хирургическому и лучевому лечению. В основном используются и встречаются следующие сочетания:

- Неoadъювантная химиотерапия применяется до хирургического или лучевого лечения.
- Сочетанное использование химиотерапии или лучевой терапии. Химиотерапия, как правило, используется в начале и по окончании курса лучевой терапии. Таким образом осуществляется пространственная кооперация при одновременном локальном и системном воздействии на опухоль.
- Адъювантная химиотерапия проводится после радикального хирургического лечения или лучевой терапии, выполненной по радикальной программе.
- Альтернирующий режим предусматривает чередование химиотерапии и лучевой терапии

Таблица 4. Характеристика основных классов препаратов для лечения опухоли мочеполовой системы.

Класс химиопрепаратов	Химиопрепараты	Основной механизм действия	Режимы	Показания	Основные проявления токсичности
Антиметаболиты	5-Фторурацил Метотрексат Гемцитабин	Тормозит синтез тимедил-синтетазы Тормозит синтез дегидрофолатредуктазы Нарушение репликации и репарации ДНК за счет внедрения метаболитов в опухоль	А) В комбинации с лучевой терапией – как радиомодификатор для органосохранной тактики Б) В качестве второй линии с интроном-А и цисплатином при раке мочевого пузыря M-VAC Гемзар + цисплатин Гемзар+ цисплатин + паклитаксел	Рак мочевого пузыря Рак мочевого пузыря Рак мочевого пузыря	А) Гастроинтестинальная Б) Умеренная со стороны костного мозга В) Невыраженные дерматиты, мукозиты Мукозиты, диарея, угнетение костного мозга Миелотоксичность, мукозиты

Класс химио-препаратов	Химио-препараты	Основной механизм действия	Режимы	Показания	Основные проявления токсичности
Алкирующие агенты	Циклофосфан Ифосфамид	Образование поперечных сшивок между ДНК и РНК, ингибирование синтеза белка	CISCA VIP, VEIPB комбинации с паклитакселом, цисплатином	Рак мочевого пузыря Герминогенные опухоли яичка. I-II-я линия при раке мочевого пузыря	Геморрагический цистит, угнетение костного мозга
Противо-опухолевые антибиотики	Блеомицин Блеомицитин	Противо-опухолевые антибиотики, связываются с ДНК-клеток	BEP, PVP В сочетании с цисплатином	Герминогенные опухоли яичек Рак мочевого пузыря Рак полового члена	Лихорадка, пневмофиброзы, кожные реакции
Эпидофиллотоксины	Этопозид	Ингибиторы топоизомеразы II	VEIR BEP, EP В сочетании с цисплатином	Герминогенные опухоли яичка Рак мочевого пузыря	Миелотоксичность Стоматит
Таксаны	Паклитаксел (Таксол) Доцетаксел (Таксотер)	Воздействие на микротрубочки	В сочетании с гемзаром, цисплатином, ифосфамидом В сочетании с митоксантроном, эстрацитом	Рак мочевого пузыря Рак мочевого пузыря Рак предстательной железы	Миелотоксичность, периферические neuropathies
Антрациклины	Доксорубин Фарморубин	Взаимодействие с ДНК, образование свободных радикалов	M-VAC, CISCA, M-VEC, монотерапия	Рак мочевого пузыря Рак предстательной железы	Угнетение костного мозга, алоpecia, мукозиты, кардиотоксичность
Винкаалкалоиды	Винбластин Винкрестин	Связывает тубулин Разрыв микротрубочек	M-VAC, M-VEC, M-CAVi PVB, VIP	Рак мочевого пузыря Герминогенные опухоли яичка	Угнетение костного мозга, neuropathies Динамическая кишечная непроходимость
Платиновые соединения	Цисплатин Карбоплатин	Разрыв сшивок ДНК	M-VAC В сочетании с таксанами, гемзаром В комбинации с Блеомицином BEP, VIR VEIR EP Монотерапии в сочетании с таксанами M-CAVi	Рак мочевого пузыря I-II-я линия рака мочевого пузыря Рак полового члена Герминогенные опухоли яичка, семинома Рак мочевого пузыря	Нефротоксичность, угнетение костного мозга, neuropathies

Неoadьювантная химиотерапия

Инвазивный рак мочевого пузыря в настоящее время рассматривается как десиминированное заболевание. Более чем половина этих больных умирает от отдаленных метастазов, которые в большинстве случаев присутствовали в виде микрометастазов в начале развития инвазии опухоли. Сочетание системной химиотерапии с локальным лечением проводится для снижения глубины прорастания, уменьшения числа микрометастазов и в ряде случаев в качестве радиосенсибилизирующего фактора. Неoadьювантная химиотерапия проводится до локального радикального лечения. Показания для ее использования основываются на клинической стадии заболевания.

Основными задачами неoadьювантной химиотерапии являются:

- а) уменьшение объема опухоли;
- б) воздействие на микрометастазы, не определяемые клинически в период постановки диагноза;
- в) повышение абластичности операции и резектабельности опухоли.

Неoadьювантная химиотерапия играет наиболее существенную роль в последующем решении о сохранении органа. Следовательно, используя неoadьювантную химиотерапию, врач должен надеяться на максимальный эффект ответа первичной опухоли в результате проведенного лечения. Использование неoadьювантной химиотерапии также преследует цель воздействия на микрометастазы. Предположительно, ответ микрометастазов на химиотерапию должен быть сходным с реакцией первичной опухоли, однако доказать это непосредственно клинически не представляется возможным. Следует подчеркнуть, что чем меньше размер микрометастазов, тем больше шансов достигнуть их полного исчезновения. Использование химиотерапии до хирургического или лучевого лечения предпочтительнее, т.к. поступление лекарственных препаратов к первичному очагу и зонам метастазирования будет лучше вследствие сохранения естественных путей крово- и лимфотока.

Основным недостатком неoadьювантной химиотерапии является невозможность истинной оценки эффекта этого лечения на первичную опухоль в связи с неточностью клинического стадирования. Существующие методы лучевой диагностики не позволяют абсолютно точно определить распространение первичной опухоли (Т). Чувствительность компьютерной томографии в определении экстравезикального распространения опухоли варьирует от 60 до 96%, а специфичность – от 66 до 93%. Кумулятивная чувствительность и специфичность, соответственно, составляют 83 и 82%. Эти данные означают, что в среднем у 17% больных остается нераспознанным распространение опухоли в клетчатку, а у 18% – гипердиагностика местного распространения опухоли. В противоположность адьювантной терапии, которая проводится, как правило, после хирургического вмешательства, неoadьювантная терапия выполняется до радикального лечения. Следовательно, точность стадирования первичной опухоли ниже, что может служить ошибкой и причиной неверной тактики последующего лечения. При использовании неoadьювантной химиотерапии имеется риск потерять время до цистэктомии у тех пациентов, которые не ответят на химиотерапию. Также в период неoadьювантной химиотерапии не исключено развитие новых опухолей в мочевом пузыре, например *carcinoma in situ*.

Проведен ряд исследований по изучению эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных раком мочевого пузыря. Норвежские исследователи использовали в качестве неoadьювантной химиотерапии 2 цикла цисплатина и адриамицина. Анализ выживаемости показал преимущество в 15% у больных в стадии Т3а-Т4а и практически незначительную разницу у больных в стадии Т1 или Т2 (5).

Основной целью применения неoadьювантной терапии является увеличение продолжительности жизни больных раком мочевого пузыря. В таблице 5 представлены результаты рандомизированных исследований по использованию неoadьювантной химиотерапии.

Таблица 5. Результаты неoadьювантной химиотерапии у больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Авторы	Кол-во больных	Проведенное лечение	Результаты
Coppin C и соавт.	99	ЦП x 3 + ЛТ против ЛТ + ЦИСТЭКТОМИЯ	Нет различий
Wallace DM и соавт.	159	ЦП x 3 + ЛТ против ЛТ	Нет различий
Rintala E и соавт.	311	ЦП + Ад x 2 + ЛТ + ЦП против ЛТ + ЦП	Улучшение выживаемости только для pT3 и pT4 (P = 0,03)
Martinez-Pineiro J и соавт.	122 104	ЦП x 3 + цистэктомия против цистэктомии ЦП + М + цистэктомия против цистэктомии	Увеличение безрецидивного периода Нет различий в выживаемости
Cortesi E и соавт.	153	МВФ ЦП x 3 + цистэктомия против цистэктомии	Нет различий
Gherzi D и соавт.	316	ЦП + М + цистэктомия против цистэктомии	Нет различий
Per-Uno M и соавт.	975	ЦП М В x цистэктомия или ЛТ против цистэктомии или ЛТ	Нет различий
Kaufman DSH соавт.	123	ЦП М В x 2 + ЦП/ЛТ против ЦП/ЛТ	Нет различий

Аббревиатуры: ЦП – цисплатин; Ад – адриабластин; М – метотрексат; МВФ ЦП – метотрексат, винбластин, фарморубин, цисплатин; ЦП МВ- цисплатин, метотрексат, винбластин; ЛТ – лучевая терапия.

Вышесказанное свидетельствует о том, что проведение неoadьювантной химиотерапии показано у пациентов с высоким риском местного рецидива. В первую очередь это касается больных с распространением опухоли за пределы мочевого пузыря. Выполненная до оперативного вмешательства химиотерапия может снизить глубину инвазии опухоли, повышает радикализм операции. Однако представленные данные показывают, что в подавляющем большинстве случаев не удалось повысить выживаемость пациентов. Проводимые исследования по неoadьювантной химиотерапии с таксанами, гемзаром должны определить эффективность этого метода у больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Адьювантная химиотерапия

Химиотерапия, выполняемая после радикального хирургического вмешательства, определяется как адьювантная терапия. Назначение адьювантной химиотерапии основано на данных патологоанатомического исследования, результатах хирургического вмешательства (радикальность операции) и прогностических факторах течения заболевания. Патологоанатомические исследования определяют глубину прорастания, лимфатическую и сосудистую инвазию, состояние лимфоузлов и т.д.

Иммуногистохимические методы позволяют высказаться об уровне P53 и BCL2 в удаленном препарате. Совокупность этих прогностических факторов может определить последующую тактику и вид адьювантного лечения. Ошибка дооперационного стадирования (снижение pT) также повышает риск последующего рецидива и метастазирования. Адьювантная химиотерапия может выполняться немедленно или отсрочено после оперативного лечения. Целесообразность ее выполнения определяется предполагаемым прогнозом течения заболевания, основанном на факторах риска, когда ожидается дальнейшее прогрессирование заболевания или развитие местного рецидива. Наибольшее ее преимущество в том, что она проводится после патологоанатомического исследования, и клиницист располагает наиболее достоверными и объективными данными о распространении опухолевого процесса в мочевом пузыре и состоянии регионарных лимфоузлов.

Следовательно, можно высказаться о прогнозе заболевания и необходимости проведения адьювантной химиотерапии. Внедрение в практику ортотопической пластики мочевого пузыря все чаще используется урологами, онкологами. Однако сохранение части мочеиспускательного канала может снизить радикальность хирургического вмешательства и привести к последующему рецидиву заболевания.

Негативным аспектом адьювантной химиотерапии является то, что она выполняется после удаления мочевого пузыря. Следовательно, отсутствуют измеряемые опухоли, что могло бы служить критерием эффективности проводимого лечения. Так же трудно оценить результаты адьювантной химиотерапии после проведения радикального курса лучевой терапии, так как последующие 3-6 месяцев продолжается реализация эффекта лучевой терапии.

Проведен ряд рандомизированных исследований по эффективности адьювантной терапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Сравнительное исследование проведено у 91 больного после цистэктомии в стадии pT3-4 или N+ с использованием в качестве адьюванта циклофосфана, адриабластина и цисплатина. В другой группе проведено наблюдение за больными. Отмечено значительное увеличение времени до прогрессирования у пациентов, где выполнено адьювантное лечение. Безрецидивная выживаемость в течение 3 лет составила 70% по сравнению с 46%, где дополнительной терапии не проводилось ($p = 0,01$). Выявлено значительное увеличение выживаемости до 4,3 лет по сравнению с 2,4 в контрольной группе ($p = 0,0062$) [35].

Рандомизированные исследования показали, что адьювантная химиотерапия может удлинить безрецидивный период заболевания, однако не позволяет существенно увеличить продолжительность жизни. С другой стороны, очень важно оценить состояние больного и перенести предлагаемую химиотерапию. Анализируя данные литературы, можно сделать ряд выводов и рекомендаций:

1. При местнораспространенном раке мочевого пузыря лечение должно проводиться с включением препаратов платины (цисплатин или карбоплатин), если у пациентов нет противопоказаний к этим лекарствам.

2. В настоящее время схемы M-VAC и гемзар/цисплатин являются наиболее эффективными у больных инвазивным раком мочевого пузыря.
3. В случае противопоказаний к препаратам платины могут использоваться комбинации таксаны/гемзар.
4. Важное значение имеют факторы прогноза заболевания. Более благоприятное течение имеют опухоли у пациентов с хорошим статусом активности, отсутствием прорастания в соседние органы и стенки таза, а также, где выявлено поражение только регионарных лимфатических узлов.

Учитывая вышесказанное, адьювантная химиотерапия должна проводиться в стадии pT3-4N0-1M0, пациентам с хорошим статусом активности, которые могут перенести не менее 4 циклов M-VAC, или гемзар/цисплатин, или таксаны/гемзар. В случае неудовлетворительного состояния больного, нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы за пациентами проводится только наблюдение.

Лечение метастатического рака мочевого пузыря

Опухоли мочевого пузыря не относят к высокочувствительным к лекарственной терапии, однако химиотерапия является основным видом лечения больных распространенным раком. Значительное количество препаратов в эксперименте и на практике изучалось для определения их эффективности при этой патологии. Использование одного цитостатика вызывало непродолжительную ремиссию заболевания. Внедрение в клинику таких лекарств, как цисплатин и метотрексат показало, что около 30% больных отвечают на монотерапию этими лекарствами. Препараты платины и в настоящее время составляют основной стержень многих схем химиотерапии при уротелиальных раках.

Карбоплатин, адриабластин, винбластин, циклофосфан, 5-фторурацил в разной степени демонстрировали противоопухолевую активность у больных переходноклеточным раком. Лечение пациентов с метастатическим процессом, как правило, паллиативное. Однако комбинированная терапия новыми препаратами в ряде случаев позволяет добиться ремиссии заболевания и улучшить качество жизни.

Классические режимы химиотерапии

Выбор конкретной схемы химиотерапии зависит от ряда факторов, которые характеризуют состояние пациента и опухоли. На основании этих характеристик врач может предварительно предположить переносимость, побочные эффекты и результаты проводимого лечения. Решение должно приниматься с учетом анамнеза заболевания, выполненного ранее оперативного вмешательства, функции почек, печени и прогноза заболевания. Благоприятными факторами являются хороший статус активности, наличие только лимфогенных метастазов, отсутствие очагов в печени и костях, стабильный вес пациента. Мультивариационный анализ показал, что неблагоприятными факторами были снижение статуса активности ниже 80% по Karnofsky, или наличие висцеральных метастазов (легкие, печень, кости), или их комбинация. [36]

Стандартные режимы комбинированной химиотерапии, содержащие цисплатин

В клинической практике используются два режима M-VAC (метотрексат, винбластин, адриабластин, цисплатин) и CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин) для лечения больных метастатическим раком мочевого пузыря. В результате использования этих схем

полная и частичная ремиссия отмечены у 40-70%, причем полное исчезновение опухоли бывает у 15-25% пациентов. К сожалению, после регрессии опухоли у подавляющего большинства появляются рецидив и последующее прогрессирование заболевания. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами – около 12 месяцев.

Одним из впервые изученных наиболее эффективных режимов, включающих три препарата цисплатин, циклофосфан, адриамицин, является **схема CISCA**. Циклофосфан вводился в дозе 400мг/м², адриамицин – 40мг/м², цисплатин – 70мг/м². Все цитостатики применялись последовательно в/в, в течение одного дня. Рецикл через 21 день. Полная и частичная регрессия отмечена у 51% пациентов.

В последующем была изучена эффективность цисплатина, метотрексата и винбластин – **схема CMV**

Метотрексат 30 мг/м² в/в, дни 1-й и 8-й

Винбластин 4 мг/м² в/в, дни 1-й и 8-й

Цисплатин 100 мг/м² в/в, день 2-й

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Показаниями для использования такой комбинации являются:

- 1) лечение метастатического рака мочевого пузыря;
- 2) неоадьювантная терапия инвазивного переходноклеточного рака мочевого пузыря.

При использовании такой комбинации надо придерживаться следующих положений:

- 1) Лечение должно проводиться в стационаре.
- 2) Адекватная функция почек, обязательно изучение показателя клиренса креатинина.
- 3) В случае нарушение функции почек – снижение дозы метотрексата по существующим нормам.
- 4) Прекращение лечения в случае, если абсолютное число гранулоцитов < 1,5 x 10⁹/л, а тромбоцитов < 100 x 10⁹/л.
- 5) Снизить дозу метотрексата, если число лейкоцитов менее 2 x 10⁹/л или у больного развился выраженный мукозит.
- 6) Снизить дозу винбластин, если у пациента развивается выраженная нейтропения.
- 7) Необходимо проводить гипергидратацию солевыми растворами и поддерживать диурез с использованием маннитола.
- 8) Необходимо использовать противорвотные препараты в связи с высокой эметогенностью режима.

Также необходимо помнить о следующих побочных реакциях:

- 1) алопеция (обычно незначительная)
- 2) тошнота и рвота
- 3) мукозиты
- 4) миелосупрессия
- 5) нефротоксичность
- 6) нейтропатии
- 7) ототоксичность
- 8) почечная недостаточность

Схема M-VAC – метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин:

Метотрексат 30 мг/м² в/в, дни 1-й, 15-й, 22-й

Винбластин 3 мг/м² в/в, дни 2-й, 15-й, 22-й

Адриабластин 30 мг/м² в/в, день 2-й

Цисплатин 70 мг/м² в/в, день 2-й

Рецикл через 28 дней. Эффект в 45,7%, продолжительность эффекта – 9,6 мес., медиана выживаемости – 14,8 мес.

При применении этой схемы необходимы следующие предосторожности:

- 1) Лечение должно проводиться в стационаре.
- 2) Адекватная функция почек, обязательно изучение показателя клиренса креатинина
- 3) В случае нарушения функции почек – снижение дозы метотрексата и цисплатина
- 4) Динамическое наблюдение за функцией выброса левого желудочка. Прекратить лечение, если развивается сердечная недостаточность. Риск миокардиопатии возрастает в случае кумулятивной дозы адриабластина свыше 450мг/м²
- 5) Необходимо проводить гипергидратацию солевыми растворами и поддерживать диурез с использованием маннитола.
- 6) Необходимо использовать противорвотные препараты в связи с высокой эметогенностью режима
- 7) Отсрочить проведение очередного цикла в случае падения лейкоцитов ниже 3×10^9 /л или гранулоцитов менее $1,5 \times 10^9$ /л
- 8) Снизить дозу метотрексата на 1/3, если имеется падение лейкоцитов менее 2×10^9 /л или развился мукозит
- 9) Снизить дозу винбластина на 1/3, если имеется выраженная периферическая нейропатия
- 10) Экстравазация адриабластина вызывает тканевые некрозы.

Режимы, содержащие карбоплатин

Больные раком мочевого пузыря. Как правило, пожилого возраста с низким статусом активности, нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы. У таких пациентов помимо результатов лечения необходимо учитывать качество их жизни. Замена цисплатина на карбоплатин привела к уменьшению нефротоксичности, рвоты. Практически отсутствуют нейро- и ототоксичность. Первоначальные исследования показали эффективность этого препарата у больных переходноклеточным раком.

Нарушения со стороны почек и сердечно-сосудистой системы требовали модификации стандартных схем лечения. Waxman и соавт. заменили адриаамицин эпирубицином с тем, чтобы снизить сердечную токсичность и использовали комбинацию M-VEC [37]. Вместо цисплатина в эту же схему введен карбоплатин для снижения почечных нарушений.

Регрессия опухолей в результате использования комбинаций с карбоплатином достигнута примерно у 50% больных. В последующем были проведены исследования по сравнению эффективности режимов M-VAC и M-CAVi (метотрексат, карбоплатин и винбластин) у пациентов с хорошей функцией почек. Bellmunt и соавт. представили данные о 47 пациентах [38]. Противоопухолева активность M-VAC и M-CAVi была 52% и 39% соответственно. Хотя эти различия были недостоверны, режим M-VAC оказался более

токсичный. С другой стороны, средняя скорректированная выживаемость была выше при использовании схемы M-VAC (16 мес. против 9 мес.)

Применение комбинаций с карбоплатином оправдано у больных с выраженным нарушением функции почек.

Новые двухкомпонентные схемы

Выполненные исследования показали высокую противоопухолевую активность гемзара и таксанов у больных раком мочевого пузыря. В связи с этим проводится изучение их эффективности в схемах комбинированной терапии как с цисплатином, так и карбоплатином.

Карбоплатин/паклитаксел (таксол)

Преимущества карбоплатина состоят в его меньшей токсичности и удобстве подбора индивидуальной дозировки. Хотя карбоплатин имеет близкий к цисплатину механизм действия, это не означает его равнозначной эффективности при использовании в клинической практике при опухолях, чувствительных к цисплатину. Изучение такой комбинации основывалось на данных противоопухолевой активности паклитаксела у больных раком мочевого пузыря. Расчет дозы карбоплатина ведется по формуле Calvert с учетом возраста и нарушения функции почек.

РС – паклитаксел + карбоплатин

Tax – 225 мг/м², день 1-й

CBDSA AUC – 6, день 1-й

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Полная и частичная регрессия опухоли в 54% случаев. Средняя продолжительность жизни составила 8,5 месяца.

Карбоплатин/метотрексат

СМ – карбоплатин + метотрексат

CBDSA AUC – 5 день 1-й

Mtx – 60 мг/м², день 1-й

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Карбоплатин/гемцитабин

СГ – карбоплатин + гемцитабин

CBDSA AUC – 5 день 1-й

Gem – 1000 мг/м² 1-й и 8-й дни

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Цисплатин/гемцитабин.

Гемцитабин (Gem) – новый дезоксицитидиновый аналог. От физиологического нуклеозида дезоксицитидина он отличается лишь парой атомов фтора во 2-й позиции рибозной части молекулы. Механизм активации и инактивации гемцитабина связан с 3-этапным фосфорелированием. Основные метаболиты гемцитабин трифосфат и цитарабин трифосфат инкорпорируются вместо физиологического цитидина трифосфата в ДНК, нарушая репликацию последней и ее репарацию. Гемцитабин трифосфат внедряется в

предпоследнее звено ДНК. Этот феномен получил название замаскированного окончания спирали. Трифосфат гемцитабина в клетке находится более 10 часов, трифосфат цитарабина – от 2 до 6 часов. Механизм смерти клеток под влиянием гемцитабина апоптотический. Обнаружены морфологические и биохимические маркеры апоптоза в клетках, погибших от длительности экспозиции гемцитабина. Гемцитабин усиливает цитотоксические эффекты ионизирующей радиации *in vitro*. Коммерческое название препарата – гемзар.

GP – гемцитабин + цисплатин

гемзар 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни;

цисплатин 70 мг/м² во 2-й день.

Цикл повторяют каждые 28 дней. Эффект в 49,4%, продолжительность эффекта – 9,6 мес., медиана выживаемости – 13,8 мес.

Гемцитабин/паклитаксел (таксол)

Интерес такой комбинации заключается в том, что используются два новых химиопрепарата, обладающих высокой активностью при раке мочевого пузыря. Кроме этого из схемы исключаются платиносодержащие агенты. Замена цисплатина позволяет избежать гастроинтестинальной, почечной и других видов токсичности и в то же время сохранить противоопухолевый эффект.

Marini и соавт. [39] применяли гемцитабин в дозе 2500-3000 мг/м² 1 и 15 дни цикла, паклитаксел вводили в эти же сроки дозировкой 150 мг/м². Для уменьшения гематологической токсичности использовали колониестимулирующие факторы (G-CSF). Объективный ответ на проводимое лечение был получен у 53% больных.

В другом исследовании гемцитабин использовался в стандартной дозировке 1000 мг/м² 1-й, 8-й и 15-й дни цикла, рецикл через 21 день. Паклитаксел вводился однократно в 1-й день лечения 200 мг/м². Полная и частичная регрессия опухоли отмечена у 47%, а средняя продолжительность жизни составила 14,4 месяца.[41]

Parasmeswaran и соавт [40] изучили одновременное введение этих препаратов 1,8 и 15 дни терапии. Доза гемцитабина и паклитаксела составила 1000 мг/м² и 110 мг/м², соответственно. Объективная регрессия отмечена у 61% пациентов. Хотя в 12,5% случаев отмечена легочная токсичность.

Доцетаксел (таксотер)

Публикации об использовании доцетаксела появились около 10 лет назад. Первоначально изучались режимы монотерапии, а затем и комбинированной химиотерапии. Предварительные данные показали, что препарат обладает умеренной гематологической и негематологической активностью и эффективен у пациентов с прогрессированием после лечения платиносодержащими препаратами.

Сочетание доцетаксел/цисплатин изучалось для определения клинической активности и побочных эффектов Del Muro и соавт. Оба препарата вводились в 1-й день цикла, и доза составила 75 мг/м², рецикл начинался через 21 день. Проведенное лечение оказалось эффективным у 58%. Гранулоцитопения 3-4 степени отмечена более чем у половины пациентов. Среднее время до прогрессирования было 6,9 месяца.

Rectasides и соавт. провели II фазу исследования комбинации цисплатин/эпирубицин/доцетаксел у 32 больных местнораспространенным и распространенным раком мочевого пузыря. Эпирубицин вводился в дозе 40 мг/м², доцетаксел и цисплатин – 75 мг/м².

Длительность цикла составляла 21 день. Проведенное лечение оказалось эффективным у 66,7% пациентов. Средняя выживаемость составила 8,5 месяца. Авторы делают вывод, что противоопухолевая активность и токсичность были сравнимы с режимом M-VAC.

Новые трехкомпонентные схемы

Учитывая клинические данные эффективности сочетания цисплатин/гемцитабин, цисплатин/паклитаксел, карбоплатин/паклитаксел, умеренную токсичность этих режимов и различный механизм действия препаратов, логическим шагом явилось изучение трехкомпонентных схем лечения. Это так называемые триплеты с использованием различных вариантов комбинаций, в основу которых обязательно входили паклитаксел и препараты платины. Третьим компонентом этой схемы могли быть ифосфамид, метотрексат, эпирубицин.

Паклитаксел/цисплатин/гемцитабин

- все три препарата активны по отношению к переходноклеточному раку
- еженедельное введение гемцитабина и паклитаксела является эффективным и не миелотоксичным
- двухнедельное назначение гемцитабина и паклитаксела оправдано и возможно

Паклитаксел 80 мг/м² дни 1-й и 8-й

Цисплатин 70 мг/м² день 1-й

Гемзар 1000 мг/м² дни 1-й и 8-й

Рецикл через 21 день.

Ифосфамид/паклитаксел/цисплатин

ITP – ифосфамид + паклитаксел + цисплатин

IFO – 1,5 г/м² 1-3 дни + месна

Tax – 200 мг/м², день 1-й

DDP – 70 мг/м², день 1-й

Цикл повторяют каждые 4 недели. G-CSF желателен.

Циклофосфамид/доксорубин/цисплатин

CAP – циклофосфамид + доксорубин + цисплатин

Ctx – 400 мг/м², день 1-й

ADM – 40 мг/м², день 1-й

DDP – 75 мг/м², день 1-й

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Новые подходы в комбинированной химиотерапии

Разработки последних десятилетий, переход от монотерапии к комбинированным методам, внедрение таких препаратов, как ифосфамид, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин позволило улучшить результаты лечения больных метастатическим раком мочевого пузыря. Однако, несмотря на все усилия в этой области, не удалось значительно повысить выживаемость этих пациентов. Многокомпонентные схемы должны

подвергаться тщательному изучению с целью оптимизации доз, режимов введения и определения их токсичности. Все это должно быть направлено на увеличение продолжительности жизни без существенного ухудшения ее качества.

Группа исследователей из MD Anderson Hospital предложила свою схему последовательной химиотерапии: A-B-C-D-A-B-C

A= ифосфамид/адриамицин (3недели x 2)

B= таксол/метотрексат/цисплатин (3недели x 2)

C= таксол/адриамицин (3недели x 2)

D= гемцитабин/цисплатин (6 недель).

Результаты этих исследований могут стать основой для сравнительного изучения различных пролонгированных последовательных режимов у больных раком мочевого пузыря.

В конце XX века в Японии апробирован мультилекарственный режим MVP-CAB. В схему включены метотрексат, винкристин, цисплатин, циклофосфамид, блеомицин и доксорубицин.

MVP-CAB:

Mtx – 20 мг/м² день 1-й в/в

Vcr – 0,6 мг/м² день 2-й

DDP – 60 мг/м² день 2-й

Ctx – 500 мг/м² день 1-й в/в

ADM – 20 мг/м² день 1-й

Vlm – 30 мг/м² день 1-й

Циклы повторяли каждые 4 недели. Эффект в 67% Vlm используется только при первых 3-х циклах.

Помимо разработки новых подходов химиотерапии в настоящее время ведутся интенсивные поиски в молекулярной биологии рака мочевого пузыря. Новые данные в этой области определили так называемые «мишени», в направлении которых должны быть сконцентрированы усилия по созданию препаратов другого класса. Схематично эти мишени могут быть обозначены следующим образом: факторы роста и рецепторы, агенты дифференцировки, инвазия и метастазирование, ангиогенез, апоптоз и клеточный цикл. Уже имеется ряд препаратов, которые прошли клиническую апробацию при опухолях других локализаций. Среди них можно выделить такие, как ZD 1839 (IRESSA) , Herceptin, Marimastat и другие. Сочетание этих препаратов в комбинации с химиотерапией сейчас также проходит клиническое исследование.

Таргетные препараты также начали апробироваться при РМП. На ASCO 2006 докладывались результаты применения режима CGG – цисплатина, гемцитабина, gefinitiba:

CGG

DDP – 70 мг/м² день 1-й, каждые 3 недели

Gem – 1000 мг/м² дни 1-й и 8-й, каждые 3 недели

Gef – 500 мг ежедневно внутрь, длительно

Всего проведено 6 циклов терапии. Общий эффект – 51%, время до прогрессирования – 8 мес., медиана выживаемости – 13,2 мес.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что химиотерапия остается единственным методом лечения местнораспространенного и метастатического рака мочевого пузыря. Должна использоваться только полихимиотерапия. Стандартными схемами в настоящее время являются комбинации M-VAC и гемзар/цисплатин. В результате этого лечения удается добиться регрессии опухоли у 60-80% больных, со средним периодом стабилизации заболевания 8-12 месяцев. Изучение новых режимов, включающих гемзар, таксаны с известными и новыми противоопухолевыми препаратами, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этих пациентов.

Список литературы

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология, М. 2003г., с. 195-407.
2. Алексеев Б.Я. «Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря». Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 1998
3. Болотина Л.В. «Химиотерапия в лечении распространенного рака мочевого пузыря» Автореф. диссер. канд. мед. наук. Москва 2002г.
4. Болотина Л.В. , Русаков И.Г. , «Лекарственное лечение рака мочевого пузыря». / Российский онкологический журнал №4, 2001, с.56
5. Русаков И.Г., Быстров А.А., Теплов А.А., Перепечин Д.В. «Адьювантная внутрипузырная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря» / Научно-практический журнал Онкоурология №3, 2007, с.43
6. Гарин А.М., Базин И.С. «Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей», Москва 2007г.
7. О.Б.Карякин «Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря» / Научно-практический журнал Онкоурология №3, 2007, с.32
8. О.Б.Карякин, А.М. Попов «Неoadьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против» / Научно-практический журнал Онкоурология №2, 2006,с.31
9. Переводчикова Н.И. «Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний» / Москва 2005
10. Бретт Лебед, Ричард Гринберг «Спасительная внутрипузырная химиотерапия митомицином С после безуспешной БЦЖ-терапии» / Научно-практический журнал Онкоурология №2, 2006,с.35
11. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований // М., «Канцерогенез», Научный мир, 33-56
12. Копнин Б.П. Онкогены, антионкогены, канцерогенез.
13. Лоран О.Б. «Лечение поверхностного рака мочевого пузыря» . «Рак мочевого пузыря» – матер. конф. 21-22 мая 1998 г.Ростов-на-Дону, 1998. Стр. 58-60
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000г. Москва 2002.
15. Свиридов П.В. «Комбинированное лечение метастатического рака мочевого пузыря.» Дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2002.
16. Гарин А.М., Базин И.С. Гемцитабин – новый перспективный препарат из группы антиметаболитов. Москва, 1999.
17. Лоран О.Б. «Лечение поверхностного рака мочевого пузыря» . «Рак мочевого пузыря» – матер.конф.21-22мая 1998г.Ростов-на-Дону, 1998. Стр. 58-60
18. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of homogeneous patient cohort. // J.Urology, 1999, 161(5): 1494-1497
19. Durek C., Rusch-Gerdes S.,Jocham D., Bohle A. “Sensitivity of BCG to modern antibiotics” “Europ. Urol.”,2000, Vol.37,suppl.,P.21-25
20. Milikan R, Dinney C, Swanson D, et al. Integrated Therapy for locally advanced bladder cancer : Final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus

- cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4005-4013
21. Guardino AE, Srinivas S. Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. *ASCO* 2002; A.2413
 22. Del Muro GX, Marcuello E, Guma J, et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(3): 326-330
 23. Droller M. *Bladder Cancer* 2002.
 24. Kavoussi L., Brown E., Ritchey J., Ratliff T. "Fibronectin-mediated Calmette-Guerin bacillus attachment to murine bladder mucosa .Requirement for the expression of an antitumor response", *J.Clin Investig.*,1990, Vol.85, №1, P.62-67
 25. Ratliff T.L., Gillen D.,Catalona W."Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity", *J.Urol.*, 1987, Vol.137, №1, P.155-158
 26. Ratliff T.L., Kavoussi L.R., Catalona W.J. "Role of fibronectin in intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer" "*J.Urol.*",1988, Vol.139,P.410-414
 27. Kamat M.R., Kulkarni J.N., Tongaonkar H.B., Dalal A.V." Intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: experience with Danish 1331 strain" "*J.Urol*", 1994, Vol 152, №56 part 1 of 2, P.1424-1428.
 28. Pagano F.,Bassi P., Milani C., et al." A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective?" "*Urol.*", 1991, Vol.146,P.32
 29. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crawford E.D., et al."A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional-cell carcinoma of the bladder" "*The New England J.Med*", 1991, 325: 1205
 30. Bassi P., Pappagallo G.L., Piazza N., et al."Low dose vs standart dose BCG therapy of superficial bladder cancer: final results of a phase III randomizer trial" "*J.Urol*", 199, Vol.161, №4 AUA Annual Meeting May 1-6, 1999, Dallas, Texas.P.285, № 1106
 31. Hurle R., Losa A., Manzetti A., Lembo A. "Long-term results in carcinoma in situ of the bladder treated with low-dose Bacillus Calmette-Guerin". "*Europ.Urol.*"1998,Vol.33, suppl.1: VIIIth Congress of the European Association of Urology. March 21-25, 1998, Barcelona, P.101, №404
 32. Mack D., Holtl W., Bassi P., et al. and members of the EORTC-GU Group. "A phase II study of the ablative effect of quarter dose BCG on a papillary marker lesion of the bladder"."*J.Urol.*",1999, Vol.161, № 4 AUA Annual Meeting May 1-6, 1999, Dallas, Texas. P.173, № 665
 33. Catalona W.J., Hudson M.A., Gillen D.P., et al. "Risks and benefits of repeated courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer". "*J.Urol.*", 1987, Vol.137, P.220
 34. Badalament R.A.,Herr H.W., Wong G.Y., et. al."A prospective: randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer". "*J.Clin. Oncol.*", 1987, 5:441
 35. Skinner DG, Danieis JR, Russell CA, et. al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J.Urol* 1991; 145: 459-464
 36. Bajorin D, Dodd P, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:3173-3181

37. Waxman J, Abel P, James N, et al. New combination chemotherapy programme for bladder cancer. *Br J Urol* 1989; 63:68-71.
38. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1966-1972
39. Marini L, Sternberg CN, Sella A, et al. A new regimen of gemcitabine and paclitaxel in previously treated patients with advanced transitional cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A 1335
40. Parameswaran R, Fisch MJ, Ansari RH, et al. A hoosier oncology group phase II study of weekly paclitaxel and gencitabine in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:200a
41. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2001; 19:3018-3024