

Неoadъювантная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря

Исаева С.Н.¹, Селиванов С.П.^{1,2}, Удут Е.В.³, Ковалик Т.А.¹, Шабунина Т.И.¹

Neoadjuvant chemotherapy of invasive bladder cancer

Isayeva S.N., Selivanov S.P., Udut Ye.V., Kovalik T.A., Shabunina T.I.

¹ Негосударственное медицинское учреждение «Лечебно-диагностический центр», г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

© Исаева С.Н., Селиванов С.П., Удут Е.В. и др.

Неoadъювантная химиотерапия была выполнена 40 больным инвазивным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, ранее не получавшим химиотерапии, и включала введение гемцитабина в 1, 8 и 15-е сут в суммарной дозе 2 400 мг/м² площади тела и цисплатина со 2-х сут в суммарной дозе 100 мг/м² площади тела. Цисплатин вводился в лобковую кость в разовой дозе 20 мг/м² площади тела. Гематологическая токсичность не превышала III степень и наблюдалась у 27,5% пациентов. Терапевтическая эффективность неoadъювантной химиотерапии составила 73%.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, неoadъювантная химиотерапия, цисплатин, гемцитабин.

A total of 40 chemo-naïve patients with invasive transitional cell carcinoma received gemcitabine 2 400 mg/m² on days 1, 8 and 15 plus cisplatin 100 mg/m² on day 2 as a presurgery treatment. Cisplatin in a single dose of 20 mg/m² administered into pubic. Grade 3 hematologic toxicity was in 27,5% of patients. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy was 73%.

Key words: invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, cisplatin, gemcitabine.

УДК 616.62-006.6-085:615.28

Введение

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ, за период с 1998 по 2008 г. заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) в России возросла с 7,90 до 9,16 на 100 тыс. населения [2]. До недавнего времени основным методом лечения инвазивного РМП являлась радикальная цистэктомия. Согласно рекомендациям Международной ассоциации онкологов операция выполняется больным со стадией РМП T2—3a и только при отказе больного или при наличии противопоказаний выполняется химиолучевое лечение [10]. Больным РМП в стадии T3b—4 ввиду заведомой нерадикальности цистэктомия не выполняется, и все методы лечения носят паллиативный характер [1].

Многочисленность осложнений и недостаточная эффективность радикальной цистэктомии [17] способствовали развитию органосохранной хирургии инвазивного РМП [7, 18]. Необходимость органосохранных операций, в свою очередь, изменила отношение к химиотерапии инвазивного РМП. Результаты показывают,

что химиотерапия позволяет решать задачи, связанные не только с профилактикой рецидивов и метастазирования опухоли мочевого пузыря, но и с обеспечением радикальности органосохранных операций [11, 16].

Из всех химиопрепаратов цисплатин является наиболее эффективным и входит в большинство традиционных схем химиотерапии инвазивного РМП. Но именно кумулятивные побочные эффекты введенного внутривенно цисплатина являются причиной высокой токсичности химиотерапии. Это относится и к золотому стандарту — схеме MVAC [15] и к комбинациям цисплатина с препаратами второй линии, такими как гемцитабин [12, 14].

Цель исследования — разработать и оценить клиническую эффективность неoadъювантной полихимиотерапии инвазивного РМП с регионарным способом введения цисплатина.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов в возрасте 40—80 лет (средний возраст 65 лет), из них 34 мужчины и 6 женщин. У всех пациентов диагностирован

переходно-клеточный РМП в стадии T2—4N0M0, у 12 наблюдались рецидивы после оперативного лечения. В исследование вошли больные инвазивным РМП с размерами опухоли, не превышающими 6 см, 45% составили опухоли размерами 3,5—4,5 см. Большая часть наблюдений (42,5%) приходилась на опухоли с локализацией в шейке мочевого пузыря и треугольнике Льео.

Все пациенты получили курс полихимиотерапии. В 1, 8 и 15-е сут внутривенно вводился гемцитабин в разовой дозе 800 мг/м² площади тела (ПТ) до суммарной дозы 2 400 мг/м² ПТ. Со 2-х сут вводился цисплатин. Для всех пациентов был использован внутрикостный способ введения цисплатина [8]. Разовая доза цисплатина 20 мг/м² ПТ разводилась в 20 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида и вводилась в губчатое вещество лобковой кости в виде медленного болюса. Курс внутрикостной монохимиотерапии включал пять введений цисплатина до суммарной дозы 100 мг/м² ПТ с промежутками между введениями 2 сут. Перед внутрикостным введением цисплатина все пациенты обязательно получали внутривенную водную нагрузку — капельное внутривенное введение 500 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида или 5%-й глюкозы.

Объем методов диагностики в динамике химиотерапии включал все необходимые для оценки токсичности анализы крови и мочи, а также методы оценки терапевтического эффекта — цистоскопия, трансабдоминальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Эффективность неoadьювантной химиотерапии оценивалась через 4 нед после последнего введения цитостатика и выполнялась в исследуемых группах в соответствии с рекомендациями ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных.

Анализ и обработка полученных данных проводились с использованием статистических пакетов Statistica 6.0, SPSS 12.00. Для описания категориальных данных использовались абсолютная и относительная частота. Для сравнения использовали категорию Фишера, χ^2 . Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

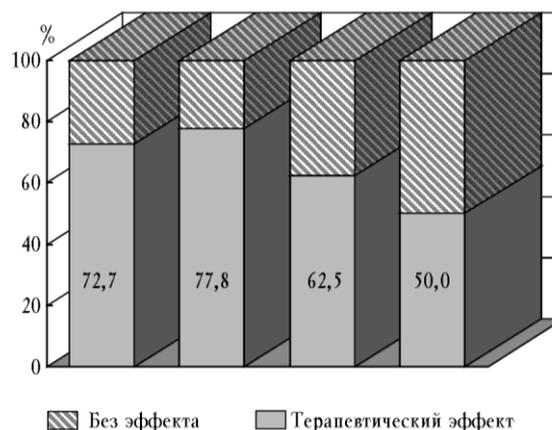
Результаты и обсуждение

Препараты платины остаются наиболее эффективными и включаются в различные схемы химиотерапии инвазивного РМП. Комбинация цисплатина и гемци-

табина привлекает особое внимание исследователей. Опираясь на экспериментальные данные о синергизме противоопухолевого действия цисплатина и гемцитабина, были проведены многочисленные исследования, выявившие, что общий эффект комбинации соответствует 57%, в монорежиме этот показатель у гемцитабина соответствует 26% [9].

Терапевтическая эффективность предлагаемого авторами режима полихимиотерапии с внутривенным введением гемцитабина и внутрикостным введением цисплатина составила 73%. Из них полных регрессий опухоли — 27%, частичных — 46%. Стабилизация процесса была достигнута в 27% наблюдений. Прогрессирования опухолевого процесса, как местного, так и отдаленного, после курса полихимиотерапии не наблюдалось ни у одного пациента.

Терапевтический эффект полихимиотерапии сохранялся достаточно высоким с увеличением степени местной распространенности опухоли мочевого пузыря (рисунок). При стадии T3 полные и частичные регрессии опухоли получены у 77,8% пациентов. При стадии T4 терапевтический эффект складывался из частичных регрессий опухоли у 62,5% пациентов, в остальных случаях получена стабилизация процесса. У пациентов с рецидивами РМП уменьшение опухоли наблюдалось в 50% случаев, но преимущественно в виде частичных регрессий.



Эффективность неoadьювантной полихимиотерапии в зависимости от стадии инвазивного РМП

С увеличением размеров опухоли мочевого пузыря терапевтический эффект менялся статистически незначимо (табл. 1) и даже при размерах опухоли 5—6 см число полных и частичных регрессий оставалось достаточно высоким — 50%.

Таблица 1
Эффективность неoadьювантной полихимиотерапии в зависимости от размеров опухоли мочевого пузыря

Эффект лечения	Размер опухоли мочевого пузыря, см (количество пациентов)		
	2—3 (12)	3,5—4,5 (18)	5—6 (10)
Полная регрессия опухоли	5	3	2
Частичная регрессия опухоли	5	9	3
Стабилизация	2	4	4
Прогрессирование	0	0	0
Терапевтический эффект	10 (83,3%)	12 (66,7%)	5 (50%)
Уровень значимости отличий	$p = 0,4557$ $p = 0,4605$		

Примечание. p — статистические различия между группами; * — достоверность ($p < 0,05$) различий.

Максимальная сумма полных и частичных регрессий опухоли — 82% — получена при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, треугольнике Льео, включая устья мочеточников (табл. 2). Это особенно важно, так как опухолевые процессы данной локализации склонны к быстрому прорастанию стенки мочевого пузыря и нарушению венозного тока в санториниевом сплетении [5], что делает даже небольшие опухоли неоперабельными. Терапевтический эффект оказался ниже при локализации опухоли на передней и боковых стенках, но различие между суммами полных и частичных регрессий при разных локализациях опухоли в мочевом пузыре статистически не значимо (уровень значимости отличий не опускается ниже 0,5512).

Для уменьшения системной токсичности цисплатина наряду с различными схемами химиотерапии разрабатываются регионарные способы введения препарата [13]. Предлагаемый режим неoadьювантной химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря усовершенствован внедрением внутрикостного способа введения цисплатина. Выбор лобковой кости для введения

химиопрепарата основан на доказанном анастомозировании санториниева сплетения, представляющего переднюю часть большого венозного сплетения вокруг шейки и дна пузыря, с седалищными и лобковыми костями [4, 6]. Это обеспечивает важное преимущество внутрикостного способа введения цисплатина в лобковые кости — поступление препарата в первую очередь в опухоль мочевого пузыря, минуя общий кровоток и тем самым обеспечивая высокую концентрацию платины в опухоли и низкую в общем кровотоке [3].

При проведении полихимиотерапии отмечались побочные эффекты (табл. 3). Из гематологических осложнений преобладала миелосупрессия тяжелой степени, но наблюдалась не чаще, чем в 27,5% случаев. Таких грозных осложнений, типичных для внутривенного введения цисплатина, как нейтропеническая лихорадка, нейтропенический сепсис, мукозит [15], не возникло ни в одном случае. Гематологическая токсичность IV степени, нефротоксичность I—II степени, которые наблюдаются при внутривенном введении гемцитабина и цисплатина [12], также отсутствовали. На введение гемцитабина у 7 (17,5%) пациентов была отмечена аллергическая реакция в виде сыпи и зуда. Выраженная аллергия стала причиной отмены химиотерапии у троих пациентов.

Местные побочные эффекты при внутрикостном введении цисплатина проявлялись в виде кратковременной, незначительной по интенсивности боли распирающего характера в области лобковой кости. Клинически у 10 пациентов небольшая болезненность при пальпации в месте инъекции сохранялась в течение 2—3 сут. Изменения костной ткани лобковых костей в результате введения цисплатина характеризовались непродолжительным отеком.

Таблица 2
Эффективность неoadьювантной полихимиотерапии в зависимости от локализации опухоли в мочевом пузыре

Эффект лечения	Локализация опухоли в мочевом пузыре				
	Шейка мочевого пузыря, треугольник Льео и устья мочеточников (17 пациентов)	Дно (5 пациентов)	Передняя стенка (7 пациентов)	Боковые стенки (11 пациентов)	Множественные опухоли (11 пациентов)
Полная регрессия опухоли	5	2	1	2	3
Частичная регрессия опухоли	9	2	3	3	5
Стабилизация	3	1	2	4	3
Прогрессирование	0	0	0	0	0
Общий терапевтический эффект	14 (82,0%)	4 (80,0%)	4 (57,0%)	5 (45,4%)	8 (72,7%)
Уровень значимости отличий	$p = 0,6357$		$p = 0,5350$		$p = 0,5512$

Примечание. *p* — статистические различия между группами; * — достоверность ($p < 0,05$) различий.

Таблица 3

Побочные эффекты полихимиотерапии, абс. число больных (%)

Вид токсичности	Степень токсичности		
	1-я	2-я	3-я
Лейкопения	3 (7,5)	2 (5)	11 (27,5)
Нейтропения	3 (7,5)	2 (5)	— (0)
Тромбоцитопения	5 (12,5)	2 (5)	11 (27,5)
Тошнота, рвота	11 (27,5)	7 (17,5)	18 (45,0)
Аллергические реакции	4 (10)	— (0)	3 (7,5)

Заключение

Таким образом, сочетанное внутрикостное введение цисплатина и внутривенное введение гемцитабина позволяют достичь высокого терапевтического эффекта химиотерапии в первую очередь за счет оптимальной для рака мочевого пузыря «адресной доставки» цисплатина, а также дополнительного цитотоксического воздействия внутривенно введенного гемцитабина через артериальное русло опухоли. Внутрикостный способ введения цисплатина позволил вдвое снизить гематологическую токсичность предлагаемого режима полихимиотерапии по сравнению с представленной в литературе токсичностью внутривенного введения препаратов в той же комбинации и дозировке.

Литература

1. Гордеев Ю.Н. Оценка хирургического и консервативного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 28 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 256 с.
3. Калиев Е.А. Разработка и клиническая апробация нового способа неоадьювантной химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 17 с.
4. Ланцман Ю.В. Клиническая и анатомо-экспериментальная оценка метода внутрикостного введения лекарственных и рентгеноконтрастных веществ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1969. 30 с.
5. Мгалоблишвили Г. Внутрикостная тазовая флебография при раке мочевого пузыря и предстательной железы: ав-

тореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1964. 19 с.

6. Мгалоблишвили Г.И. Рентгеноанатомия венозных сплетений таза и ее диагностическое значение // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1963. Т. 91, № 9. С. 87—94.
7. Попов А.М., Гришин Г.Н., Доничкина Е.А., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2005. № 1. С. 30—35.
8. Селиванов С.П., Исаева С.Н., Ковалик Т.А. и др. Внутрикостная химиотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2007. № 1. С. 33—36.
9. Akaza H., Naito S., Usami M. et al. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. V. 37. P. 201—206.
10. Bellmunt J., Albiol S., Kataja V. Invasive bladder cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2009. V. 20. P. 79—80.
11. Calabrò F., Sternberg C.N. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer // Eur. Urol. 2009. V. 55, № 2. P. 348—358.
12. Dogliotti L., Carteni G., Siena S. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial // J. Eur. Urol. 2007. V. 52. P. 134—141.
13. Ganaha F., Yamada T., Ujita M. et al. Intraarterial low-dose cisplatin via an indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer // J. Vasc. Interv. Radiol. 2001. V. 12, № 3. P. 379—384.
14. Lehmann J., Retz M., Steiner G. et al. Gemcitabine/cisplatin vs MVAC. 5 year survival outcome of the phase III study of chemotherapy of advanced urothelial carcinoma in Germany // Urologe A. 2003. V. 42, № 8. P. 1074—1086.
15. Millikan 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. V. 19. P. 4005—4013.
16. Small E.J., Lew D., Redman B.G. et al. Southwest Oncology Group study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 2537—2544.
17. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // J. Clin. Oncol. 2001. V. 19, № 3. P. 666—675.
18. Torres-Roca J.F. Bladder preservation protocols in the treatment of muscle-invasive bladder cancer // Cancer Control. 2004. V. 11, № 6. P. 358—363.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

Сведения об авторах

С.Н. Исаева — врач-уролог НМУ «Лечебно-диагностический центр» (г. Томск).

С.П. Селиванов — д-р мед. наук, ассистент кафедры урологии СибГМУ, главный врач НМУ «Лечебно-диагностический центр» (г. Томск).

Е.В. Удут — д-р мед. наук, научн. сотрудник НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Т.А. Ковалик — врач-уролог НМУ «Лечебно-диагностический центр» (г. Томск).

Т.И. Шабунина, НМУ «Лечебно-диагностический центр» (г. Томск).

Для корреспонденции

Селиванов Сергей Петрович, тел.: 8-913-827-2894, 8 (382-2) 43-55-86; e-mail: helen@ldc.tom.ru