

ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

СУКОНКО О.Г., ПОЛЯКОВ С.Л., РОЛЕВИЧ А.И., ЖЕГАЛИК А.Г.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №5. – С. 80-93.

TREATMENT OF MUSCULO-INVASIVE BLADDER CANCER WITH POOR PROGNOSIS: URGENCY OF THE PROBLEM

SUKONKO O.G., POLYAKOV S.L., ROLEVICH A.I., ZHEGALIK A.G.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(5):80-93.

Резюме.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) с неблагоприятным прогнозом (категории pT3-4N0 либо pN+) характеризуется высокой агрессивностью течения опухолевого процесса и смертностью. В настоящее время в рамках комплексного лечения данной патологии наряду с радикальной цистэктомией (ЦЭ) используется неoadъювантная (НХТ) либо адъювантная химиотерапия (АХТ), главным образом, на основе цисплатина, характеризующаяся высокой токсичностью и умеренной эффективностью. У пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом, которым не проводилась НХТ, после радикальной ЦЭ предлагается применять режимы M-VAC (цисплатин, адриамицин, метотрексат и винбластин), GC (гемцитабин, цисплатин) или CMV (цисплатин, метотрексат и винбластин). Данные исследований, в том числе и проспективного рандомизированного исследования, проведенного в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, показали, что наибольшая эффективность АХТ отмечается в подгруппе пациентов без метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, адъювантная химиотерапия, неoadъювантная химиотерапия, выживаемость.

Abstract.

Musculo-invasive bladder cancer with poor prognosis (pT3-4N0 or pN+ category) is a very aggressive disease with high mortality rate. Nowadays complex treatment of this disease together with radical cystectomy includes neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, mainly cisplatin-based one which is characterized by high toxicity and moderate efficacy. Proposed adjuvant chemotherapy regimens for musculo-invasive bladder cancer patients with no preoperative chemotherapy are ddM-VAC, GC or CMV. Recent researches data including also those of the prospective randomized study conducted by N.N. Alexandrov National Cancer Centre showed that adjuvant chemotherapy was the most effective in the subgroup of patients with no regional lymph nodes metastatic spreading.

Key words: musculo-invasive bladder cancer, cystectomy, adjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, survival.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9 место в мире среди всех злокачественных новообразований и является второй по частоте опухолью в онкоурологической практике. Ежегодно в мире регистрируется более 430 тыс. новых случаев,

данное заболевание становится причиной смерти более 150 тыс. человек ежегодно [1].

В Республике Беларусь каждый год выявляется более 1200 новых случаев РМП. За последнее 10-летие заболеваемость увеличилась на

20,4%: если в 2005 году она составляла 10,8 случая на 100 000, то в 2016 г. – 13,1 случая на 100000 населения [2]. Приблизительно у 45% пациентов с впервые диагностированным РМП отмечается инвазия опухоли в мышечный слой стенки мочевого пузыря [3, 4], что, несмотря на проведение радикального лечения, сопровождается высокой частотой рецидивов и плохим общим прогнозом.

К мышечно-инвазивным опухолям относят опухоли со степенью местного распространения Т2-Т4: инвазирующие в мышечный слой стенки мочевого пузыря (Т2), распространяющиеся на околопузырные ткани (Т3) либо распространяющиеся на окружающие органы: строму предстательной железы, семенные пузырьки, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку (Т4) [5]. Опухоли категории рТ3-4N0 либо рN+ относятся к так называемому мышечно-инвазивному РМП (МИРМП) с неблагоприятным прогнозом, который характеризуется высокой агрессивностью течения опухолевого процесса, ранним появлением отдаленных метастазов, более частым нарушением почечной функции и, как следствие, высокими показателями смертности.

Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) является радикальная цистэктомия (ЦЭ) с тазовой лимфодиссекцией. Но даже после радикальной операции в течение первых 5 лет умирает, по данным разных авторов, до 50-70% оперированных пациентов [3, 6]. Смертность данной группы пациентов, как правило, обусловлена прогрессированием субклинических метастазов опухоли, которые не были выявлены до ЦЭ.

Анализ результатов лечения большого числа пациентов, участвовавших в рандомизированных контролируемых исследованиях, показал, что при некоторых солидных опухолях проведение периоперационной химиотерапии (ХТ) приводит к улучшению выживаемости. ХТ может назначаться до или после ЦЭ пациентам с высоким риском прогрессирования, однако большинство авторов отмечают выраженную токсичность и спорную эффективность применяющихся до настоящего времени схем ХТ. Вместе с тем, эффекта при использовании стандартной ХТ при МИРМП обычно удается добиться лишь после проведения 3-4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности [7, 8]. Сегодня достаточно остро встает вопрос поиска новых методов химиотерапевтического лечения МИРМП с менее токсичными схемами и

меньшим количеством курсов. Настоящий обзор посвящен эволюции периоперационной ХТ мышечно-инвазивного РМП.

Неoadъювантная химиотерапия

До 2003 г. изолированное выполнение радикальной ЦЭ с тазовой лимфодиссекцией считалось золотым стандартом в лечении клинически локализованного МИРМП. Несмотря на улучшение хирургических методов и периоперационной помощи, выживаемость пациентов по-прежнему значительно зависит от патологической стадии опухолевого процесса и колеблется от 36% до 48% [3]. У пациентов высокого риска (рТ3-Т4 или рN+) показатели 5-летней выживаемости еще хуже – от 25% до 35%. [9-12]. В связи с этим, для улучшения отдаленных результатов проведен ряд исследований неoadъювантной ХТ (НХТ), которую назначают пациентам с резектабельным переходно-клеточным РМП до выполнения запланированного хирургического лечения (табл. 1).

Такой режим введения химиопрепаратов имеет ряд преимуществ. Во-первых, ХТ назначается на ранних этапах лечения, когда, как предполагается, низка вероятность распространения микрометастазов. Во-вторых, многие пациенты переносят ХТ лучше, когда она проводится до радикальной ЦЭ, что позволяет провести лечение большему количеству пациентов. Так, в рандомизированном исследовании Millikan R. et al. [13], сравнившим до- и послеоперационную ХТ (2 курса до и 3 после операции) с 5 курсами адъювантной ХТ (АХТ), как минимум 2 курса лечения получили 97% пациентов из группы НХТ по сравнению с 77% из группы АХТ. Кроме того, у пациентов с первично местнораспространенным нерезектабельным РМП после проведения НХТ операция может оказаться технически осуществима вследствие уменьшения объема опухоли. Результаты рандомизированных исследований III фазы неoadъювантной ХТ представлены в таблице 1.

Более ранние рандомизированные исследования, использовавшие в основном монохимиотерапию цисплатином, не показали улучшения показателей выживаемости по сравнению с проведением только хирургического лечения. Сочетанное применение цисплатина и других химиопрепаратов в различных схемах ХТ (например, режимы M-VA(E)C, CMV, CM, цисплатин/адриамицин, цисплатин/5-фторурацил, Carbo-MV) сопровождалось более значимым эффектом [14-19].

Таблица 1 – Рандомизированные исследования неoadъювантной химиотерапии

Исследование	Год	n	Схема НХТ*	Характер радикального лечения*	Результаты
Martinez-Pineiro J.A. et al., [14]	1995	121	DDP	ЦЭ	Нет преимуществ
Orsatti M. et al., [15]	1995	104	DDP/5FU	ЦЭ	Нет преимуществ
Coppin C.M. et al., [16]	1996	99	DDP	ЛТ или предопер. ЛТ + ЦЭ	Нет преимуществ
Bassi P. et al., [17]	1996	206	M-VAC	ЦЭ	Нет преимуществ
GISTV, [18]	1996	171	M-VEC	ЦЭ	Нет преимуществ
Malmstrom P.U. et al., [19]	1996	311	ADM/DDP	ЛТ/ЦЭ	Различий нет, преимущество выживаемости на 15% у пациентов с T3-T4a в группе НХТ
EORTC/MRC, [20]	1999	976	CMV	ЛТ/ ЦЭ	Преимущество выживаемости на 5,5% в группе ХТ
Sherif A. et al., [21]	2002	317	MTX/DDP	ЦЭ	Нет преимуществ
Natale R.B. et al., [22]	2003	307	M-VAC	ЦЭ	Улучшение выживаемости в группе НХТ (p=0,06)
Kitamura H. et al., [23]	2013	130	M-VAC	ЦЭ	Увеличение частоты полной регрессии опухоли в группе НХТ (p<0,001)

Примечание: * – 5FU=5-фторурацил; ADM=доксорубин (адриамицин); CarboMV=карбоплатин, метотрексат и винбластин; CMV=цисплатин, метотрексат и винбластин; ЦЭ=ЦЭ; DDP=цисплатин; MTX=метотрексат; M-VAC=метотрексат, винбластин, доксорубин (адриамицин) и цисплатин; M-VEC=метотрексат, винбластин, эпирубицин и цисплатин; ЛТ=лучевая терапия.

По данным проспективного рандомизированного исследования Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC), в котором участвовали 106 центров из 20 стран Европы, Канады, США, Австралии, ЮАР, проведение НХТ по схеме CMV продемонстрировало удовлетворительные долгосрочные результаты: в исследуемой группе частота полной регрессии опухоли составила 32,5%, в то время как в группе пациентов, не получавших НХТ, этот показатель составил 12,3%. Данное исследование продемонстрировало улучшение 5-летней выживаемости только на 5,5% и вначале было интерпретировано как отрицательное [20]. Спустя 7 лет после начала исследования преимущество выживаемости в группе, получавшей НХТ, стало статистически значимым с сокращением на 16% риска возникновения смерти (отношение рисков (ОР) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,99; p=0,037), что транслировалось в увеличение показателей 10-летней общей выживаемости на 6% [21].

В 2003 г. Юго-Западная Онкологическая Группа (SWOG) представила результаты исследования НХТ у 307 пациентов с местно распространенным МИРМП (pT2-pT4a) [22]. Половина

пациентов получила НХТ по традиционной схеме M-VAC с последующей ЦЭ. Показатели 5-летней общей выживаемости в исследуемой группе составили 57% по сравнению с 42% в группе только ЦЭ (p=0,04). При медиане наблюдения 7,1 года медиана выживаемости в группах НХТ и контроля составила 77 и 46 месяцев соответственно (p=0,05), а риск смерти в группе контроля был на 33% выше, чем в исследуемой группе (ОР 1,33; 95%ДИ 1,0-1,76). Констатируется также статистически значимое увеличение доли пациентов с полной регрессией опухоли по данным постоперационного морфологического исследования (38% в группе НХТ против 9% в группе только ЦЭ, p<0,001) [23].

Наряду с положительным влиянием проведение НХТ имеет ряд недостатков. При стадировании, которое проводят с помощью методов КТ, МРТ и на основании клинических факторов (таких как степень дифференцировки опухоли и стадия после ТУР мочевого пузыря), трудно оценить истинную патологическую стадию заболевания. Часто отмечается гипер- или гиподиагностика, при этом только у 70% пациентов выставляется правильная стадия [24, 25]. Вследствие этого

возможно избыточное лечение некоторых групп пациентов из-за несоответствия клинической стадии заболевания патогистологической распространенности процесса. Другая потенциальная проблема индукционной ХТ – отсрочка ЦЭ у пациентов с прогрессированием заболевания. Учитывая тот факт, что от 40% до 60% опухолей абсолютно или относительно химиорезистентные, некоторые пациенты могут подвергаться излишнему токсическому действию химиопрепаратов при отсутствии эффекта, и есть риск того, что эффективное местное лечение будет отложено, пока используется неэффективное системное воздействие [26, 27]. Следует также принимать во внимание, что побочные эффекты НХТ могут в последующем способствовать возникновению послеоперационных осложнений. В рандомизированном исследовании, проведенном Galsky M. et al., в группах с НХТ и без нее была отмечена одинаковая частота развития послеоперационных осложнений III-IV степени [28]. Тем не менее, в группе ХТ чаще наблюдались дооперационная анемия и невропатия. По результатам объединенных исследований Nordic Cancer Study (NCS1 и NCS2), проведенных Nordic Collaborative Group, установлено, что применение НХТ не способствовало снижению числа проводимых ЦЭ [21]. Анализ, выполненный в соответствии с исходно назначенным лечением, показал, что ЦЭ проводилась 86% пациентам экспериментальной группы и 87% – контрольной. В целом, из 306 пациентов экспериментальной группы, которые подверглись ЦЭ, 218 (71%) пациентов получили все 3 курса ХТ. Еще 23 пациента прошли 1 или 2 курса, а 3 пациента получили <75% дозы цисплатина. В итоге, неоадьювантное лечение в том или ином виде было проведено только у 78% пациентов [7].

Учитывая эти противоречия, было выполнено 3 метаанализа, посвященных решению важного вопроса: влияет ли НХТ на увеличение продолжительности жизни?

В первом метаанализе, опубликованном в 2003 г., проанализированы результаты лечения 2688 пациентов из 10 клинических исследований и обнаружено, что проведение цисплатинсодержащей НХТ был связан со снижением риска смерти на 13%, что эквивалентно абсолютному преимуществу общей 5-летней выживаемости в 5% (ОР 0,87; $p=0,016$), хотя ОР для исследований с использованием монокимиотерапии цисплатином не было статистически значимым (ОР 0,91; $p=0,084$) [24].

Второй метаанализ, проведенный Winquist E. et al. и опубликованный в 2004 г., включил данные по общей выживаемости 2605 пациентов из 11 рандомизированных исследований [29]. Было обнаружено статистически значимое снижение риска смерти на 10% (ОР 0,90; $p=0,02$), что соответствует абсолютному улучшению общей 5-летней выживаемости на 5% (с 50% до 55%).

Метаанализ, опубликованный в 2005 г., рассмотрел результаты лечения 3005 пациентов, получивших платиносодержащую комбинированную ХТ в неоадьювантном режиме [30]. Констатировано статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших НХТ. Результаты этого анализа подтвердили ранее опубликованные данные – абсолютное увеличение общей 5-летней выживаемости на 5% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,95, $p=0,003$) и улучшение на 9% 5-летней безрецидивной выживаемости (ОР 0,78; 95% ДИ 0,71-0,86, $p<0,0001$).

Некоторые исследователи считают, что разница в выживаемости между теми, кто получает НХТ, и теми, кому она не проводится, слишком мала, и необходимо улучшение выживаемости хотя бы на 10%, чтобы оправдать применение цисплатинсодержащей НХТ в рутинной практике. Совокупные результаты 3 метаанализов продемонстрировали улучшение выживаемости не более чем на 9% [30]. Тем не менее, эти данные схожи с показателями выживаемости для рака молочной железы и рака толстой кишки. Метаанализ исследований с включением 17723 женщин, страдающих раком молочной железы, показал увеличение 10-летней выживаемости на 7% и снижение риска смерти на 15%, что привело к принятию НХТ в качестве стандарта лечения рака молочной железы [31]. Анализ 3302 пациентов, страдающих раком толстой кишки, показал увеличение 5-летней выживаемости на 7% [32] у пациентов после проведения НХТ, что также явилось основанием для принятия НХТ в качестве стандарта лечения.

Для решения некоторых из проблем токсичности проведен ряд исследований режима высокой интенсивности дозы (т.н. ускоренного или ddM-VAC), в котором каждый из четырех препаратов вводится каждые две недели вместе с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Исследование III фазы с применением схемы ddM-VAC у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом показало повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при улучшении переносимости

по сравнению со стандартной M-VAC [33]. Также схема ddM-VAC исследована в неоадьювантном режиме в двух моноцентровых исследованиях II фазы, опубликованных в 2014 году Plimack E. et al. [34] и Choueiri T. et al. [35]. В исследовании Plimack E. et al. 44 пациентам с МИРМП клинической стадии T2-T4a проведено три курса ddM-VAC, а затем выполнена ЦЭ [34]. Констатировано, что проведенная в течение 6 недель НХТ приводит к увеличению на 38% количества полных регрессий (95% ДИ 23-53%) с дополнительным снижением стадии опухоли на 14%. Авторы отметили идентичные со стандартной схемой M-VAC осложнения и хорошую переносимость лечения (у 82% пациентов отмечены проявления токсичности только 1-2 степени).

Choueiri T. et al. [35] сообщили, что из 39 пациентов с МИРМП стадии cT2-T4, получивших 4 курса ddM-VAC с последующей ЦЭ, у 49% пациентов при морфологическом исследовании констатировано отсутствие мышечной инвазии опухоли и удовлетворительная переносимость предложенной схемы ХТ (только у 10% пациентов отмечены токсические проявления 3 или более высокой степени). Таким образом, проведенные исследования показали, что НХТ у пациентов с МИРМП позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и способна приводить к так называемому «снижению стадии опухоли» [36]. При этом объективный эффект ХТ наблюдается у 60-70% пациентов (полная регрессия около 30%). Такой эффект лечения позволяет сохранить мочевой пузырь у значительной части пациентов [37].

Характерной особенностью РМП является увеличение заболеваемости с возрастом. Пик заболеваемости в РБ наблюдается в возрасте 75-79 лет. Большинство пожилых пациентов с уротелиальным раком имеют легочные или сердечно-сосудистые заболевания. Увеличение числа пожилых пациентов подчеркивает необходимость разработки новых протоколов лечения с учетом возраста. Схема M-VAC оказалась первой схемой химиотерапии, к которой оказался высокочувствительным переходо-клеточный рак, однако ее применение вызывает значительное количество осложнений (миелосупрессия, фебрильная нейтропения, мукозиты). В течение последнего десятилетия проведен ряд исследований с использованием схемы GC. Хороший профиль безопасности гемцитабина, его доказанный синергизм с другими противоопухолевыми препаратами *in vitro* и отсутствие перекрытия токсичности с цисплатином сделали

схему GC более привлекательной по сравнению с эталонными схемами.

В настоящее время не проведено ни одного проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности схем GC и M-VAC в неоадьювантном режиме. В научной литературе представлены противоречивые результаты только нескольких ретроспективных сравнительных анализов эффективности GC и M-VAC у пациентов с МИРМП. Fairey A. et al. оценили результаты лечения 116 пациентов, которые получили НХТ по схеме GC (n=58) или M-VAC (n=58). Авторы выявили, что полная регрессия опухоли в группе GC наблюдалась в 27,3% случаев, а в группе M-VAC – в 17,1% случаев (p=0,42) [38]. В противоположность этому, в ретроспективном анализе Yeshchina O. et al., рассматривавшим результаты лечения 114 пациентов, получивших лечение по схеме GC (32% пациентов) или M-VAC (68% пациентов), показано, что у пациентов, получавших M-VAC, частота полных регрессий была выше, чем у пациентов, получивших НХТ по схеме GC (31% и 25% соответственно, p=0,65), и не было никакой разницы в показателях общей выживаемости между этими двумя режимами НХТ (ОР 1,3; p=0,33) [39]. Вопреки противоречивости данных различных исследований существующие протоколы лечения рекомендуют схемы ddM-VAC и GC как оптимальный выбор для НХТ как распространенного уротелиального рака [39], так и для лечения МИРМП [40].

Несмотря на высокие показатели излеченности и увеличение выживаемости пациентов после комбинированной цисплатинсодержащей НХТ, некоторые пациенты не подходят для такого лечения. Противопоказаниями к применению цисплатина являются нарушение либо потеря слуха, выраженная сердечная недостаточность, грубые общесоматические изменения и почечная недостаточность. Почечная недостаточность вызывает особую озабоченность, так как большая часть пациентов с МИРМП имеет нарушения функции почек из-за целого ряда факторов: сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом, снижения скорости клубочковой фильтрации и обструкции мочеточников [41].

До настоящего времени не было никаких крупных рандомизированных исследований нецисплатинсодержащей НХТ. В нерандомизированном исследовании Hussain M. et al. общий эффект комбинации паклитаксел, карбоплатин и гемцита-

бин (PCaG) составил 69% (полная регрессия около 32%) [42]. Однако проведение данной схемы НХТ явилось причиной смерти 7 пациентов до ЦЭ и исключения многих пациентов из исследования из-за высокой токсичности, что явилось причиной обоснованных сомнений в осуществимости такого режима НХТ [43]. Кроме того, исследование II фазы SWOG (S0219) по оценке полного ответа (pT0) после трех циклов PCaG с последующей немедленной ЦЭ или цистоскопическим наблюдением привели к неприемлемо высоким показателям рестадирования опухоли: у 60% пациентов, которые предположительно имели статус pT0 после НХТ, при гистологическом исследовании после ЦЭ выявлена опухолевая ткань [44].

Адьювантная химиотерапия

Несмотря на то, что НХТ является стандартной практикой и рекомендована большинством авторитетных международных организаций [39], многим пациентам выполняется радикальная ЦЭ без предшествующей ХТ. Существует мнение, что выполнение радикальной ЦЭ является предпочтительным первым шагом в лечении МИРМП с последующим принятием решения в отношении ХТ, основанном на оценке патогистологической стадии опухоли. Преимуществом выполнения хирургического вмешательства является возможность тщательного гистологического исследования как стенки мочевого пузыря и паравезикальной клетчатки, так и регионарных ЛУ, что позволяет адекватно выделить группы риска прогрессирования и назначить адьювантное лечение при наибольшей вероятности неблагоприятного исхода заболевания [45]. Определенное число пациентов после радикальной ЦЭ с МИРМП с неблагоприятным прогнозом становятся кандидатами для АХТ, которая до недавнего времени нечасто применялась из-за недостаточности доказательств ее эффективности [45, 46].

К недостаткам АХТ относятся:

- задержка в назначении системной терапии у пациентов с доказанными метастазами;
- сложность оценки ответа опухоли на терапию при отсутствии рентгенологически очевидных очагов остаточной болезни;
- послеоперационные осложнения, препятствующие завершению протокола АХТ;
- неготовность пациента подвергнуться адьювантной терапии после выполнения серьезной операции.

Ряд рандомизированных исследований по оценке эффективности комбинированной ХТ после радикальной ЦЭ у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом показал улучшение выживаемости (табл. 2).

Одно из первых исследований было проведено Logothetis C. et al. [47]. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 71 пациента высокого риска, получившего циклофосфамид, доксорубин и цисплатин в адьювантном режиме. Отмечено значительное улучшение выживаемости по сравнению с контрольной группой пациентов, которым была выполнена только ЦЭ. В работе Skinner D. et al. [48] выявлено улучшение результатов хирургического лечения МИРМП в группе высокого риска рецидива при проведении АХТ. Было установлено, что состояние ЛУ является наиболее важным фактором прогноза у пациентов с МИРМП. Медиана выживаемости в группе пациентов с АХТ составила 4,3 года по сравнению с 2,4 годами в группе наблюдения ($p=0,006$). Также констатирована значительная разница для выживаемости без прогрессирования ($p=0,001$) в пользу пациентов, которым проводилась АХТ [48].

Stöckle M. et al. предприняли попытку оценить комбинации M-VAC или M-VEC (в которой используется эпирубицин, а не адриамицин). В период с мая 1987 г. по декабрь 1990 г. пациенты после ЦЭ с патоморфологическими характеристиками pT3b-T4 или pN1-N2 были рандомизированы в группу, где проводилось 3 курса ХТ по схеме M-VAC либо M-VEC и группу наблюдения. Планировалось включение в исследование 100 пациентов, но исследование было прекращено досрочно, промежуточный анализ проведен на данных первых 49 пациентов: 26 – в группе АХТ и 23 – в группе контроля. Результаты, опубликованные в 1992 г., продемонстрировали существенную разницу для выживаемости без прогрессирования ($p=0,0015$) в пользу АХТ. В 1991 г. группа из 49 рандомизированных пациентов была дополнена еще одной группой из 34 нерандомизированных пациентов. Таким образом, были проанализированы результаты лечения в общей сложности 83 пациентов: 38 с АХТ и 45 – в группе динамического наблюдения. Несмотря на то, что результаты лечения продолжали демонстрировать разницу в выживаемости без прогрессирования заболевания в пользу адьювантной терапии ($p=0,0005$), интерпретировать их следует с осторожностью, учитывая досрочное закрытие

Таблица 2 – Рандомизированные исследования адьювантной химиотерапии

Исследование	Год	Схема ХТ*	Исследуемая группа, n	Группа контроля, n	Результат
Logothetis et al.** [47]	1988	CISCA	71 (ЦЭ +ХТ)	62 (ЦЭ)	Преимущество в группе ХТ
Skinner et al. [48]	1991	CAP	44 (ЦЭ +ХТ)	47 (ЦЭ)	Преимущество в группе ХТ (но нет значительной разницы ОБ в подгруппах)
Stockle et al. [50]	1992	M-VAC/M-VEC	26 (ЦЭ + ХТ)	23 (ЦЭ)	Преждевременное завершение из-за значительного увеличения ВБП для адьювантной терапии
Freiha et al. [49]	1996	CMV	25 (CMV, непосредственно после ЦЭ)	25 (CMV, отсроченная)	Преимущество в ВБП, (прекращено досрочно из-за значительного увеличения ВБП для АХТ; несущественные различия в ОБ)
Cognetti et al. [52]	2008	GC	89 (ЦЭ + GC)	97 (ЦЭ)	Нет преимущества в группе ХТ
Paz-Ares et al. [53]	2010	PG)	71 (ЦЭ + PGC)	71 (ЦЭ)	Улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в группе ХТ
Sternberg et al. [54]	2015	GC, ddM - VAC, M - VAC	128 - немедленная ХТ: 108 GC, 19 ddM-VAC, 1 M-VAC, 13 умерли без лечения)	67 - отсроченная ХТ: 57 GC; 9 ddM - VAC; 1 M- VAC, 76 умерли без лечения	Улучшение показателей 5-летней ВБП в группе немедленной АХТ (47,6% против 31,8%)

Примечание: * – CAP=циклофосфамид, доксорубин (адриамицин), цисплатин; CISCA=цисплатин, циклофосфамид, доксорубин (адриамицин); CM=цисплатин и метотрексат; CMV=цисплатин, метотрексат и винбластин; DDP=цисплатин; GC=гемцитабин и цисплатин; MVAC=метотрексат, винбластин, доксорубин (адриамицин) и цисплатин; PGC=паклитаксел, гемцитабин и цисплатин; ** – исследование ретроспективное.

исследования и тот факт, что только 62% пациентов, рандомизированных в группу ХТ, завершили запланированные три цикла лечения. Кроме того, пациенты в группе наблюдения не получали ХТ при прогрессировании [50].

Freiha F. et al. [49] исследовали результат проведения адьювантной терапии цисплатином, метотрексатом и винбластином (CMV). Медиана выживаемости в группе АХТ составила 63 месяца по сравнению с 36 месяцами в группе наблюдения. Разница во времени до прогрессирования была статистически значимой (p=0,01) в пользу АХТ (в среднем 37 месяцев против 12 месяцев в группе наблюдения), но статистической разницы в общей выживаемости не наблюдалось (p=0,32). Авторы сделали вывод, что применение схемы терапии CMV после радикальной ЦЭ является приемлемым подходом у пациентов с прогности-

чески неблагоприятными (pT3b-T4, pN+) патоморфологическими характеристиками переходного-клеточного РМП [49].

Кроме рандомизированных исследований, проведен ряд нерандомизированных исследований АХТ. Vamias A. et al. сообщили о 92 пациентах с экстравезикальным распространением опухоли (pT3b и более) или поражением лимфатических узлов (N+), получившим 4 цикла ХТ с включением паклитаксела и карбоплатина с интервалом 3 недели. Пятилетняя общая, скорректированная выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 28,9% (95% ДИ 14,8-43,0%), 36,6% (95% ДИ 24,4-49,7%) и 29% (95% ДИ 16,3-42,4%) соответственно. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением ЛУ составила 22,2 % (95% ДИ 2,8-41,6%), в то время как 5-летняя БРВ составила 32,6% (95%

ДИ 12,3-53%). Авторы сделали вывод, что АХТ паклитакселом и карбоплатином может быть использована в качестве терапии РМП с высоким риском прогрессирования [51].

Более современные рандомизированные исследования АХТ, оценивавшие результаты применения схем гемцитабина с цисплатином и паклитакселом по сравнению с наблюдением или гемцитабина с цисплатином в сравнении с наблюдением, показали противоречивые результаты. В итальянском многоцентровом исследовании Cognetti F. et al. 194 пациента с МИРМП (pT2G3, pT3-T4, pN0-N2) после радикальной ЦЭ были рандомизированы в группы АХТ (гемцитабин с цисплатином) или наблюдения и ХТ при рецидиве [52]. Исследование было закрыто преждевременно из-за малого набора пациентов, окончательный анализ проведен в 2009 г. Только 62% пациентов получили полный курс запланированной ХТ: из 97 пациентов, рандомизированных в группу ХТ, 8 пациентов отказались от начала ХТ и не были включены в анализ токсичности. Всего умерло 84 пациента (медиана наблюдения – 35 месяцев): у 34 пациентов контрольной группы и у 39 пациентов в группе ХТ причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса. Одиннадцать пациентов из обеих групп умерли от неонкологических причин. Общая 5-летняя выживаемость пациентов в соответствии с «намерением лечить» составила 53,7% в контрольной группе и 43,4% в группе ХТ ($p=0,24$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования всей когорты пациентов составила $39,5\% \pm 3,9\%$: в группе контроля она составила 42,3%, а в группе ХТ – 37,2% (ОР 1,08; 95% ДИ 0,73-1,59, $p=0,70$). Авторы пришли к выводу, что исследование обладало недостаточной статистической мощностью, чтобы продемонстрировать, что АХТ по схеме GC улучшает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с МИРМП.

В исследовании SOGUG (результаты опубликованы в 2010 г.) проведено сравнение онкологических результатов в группе пациентов, которым планировалось проведение 4 циклов PGC (паклитаксел, гемцитабин, цисплатин) с группой наблюдения [53]. В исследование включены 142 пациента в период с июля 2000 г. по июль 2007 г., после чего оно было преждевременно закрыто из-за недостаточного набора пациентов. Токсичность комбинации из 3 химиопрепаратов была приемлемой, отмечен лишь один летальный ис-

ход из-за развития сепсиса. При среднем сроке наблюдения 30 месяцев 5-летняя общая выживаемость в группе АХТ составила 60% и оказалась значительно выше аналогичного показателя в группе наблюдения – 31% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,59-0,99; $p=0,049$). Показатели безрецидивной выживаемости были также выше в группе АХТ (ОР 0,66; 95% ДИ 0,45-0,91; $p=0,014$).

Sternberg C. et al. оценили различия результатов между ранней АХТ и отсроченной ХТ (в момент диагностики рецидива). В исследовании III фазы EORTC 30994 пациенты с категорией pT3-T4 или pN1-N3 были рандомизированы в группу немедленной ХТ после радикальной ЦЭ и группу отсроченной ХТ (с использованием схем GC, M-VAC или ddM-VAC) [54]. Анализ результатов с медианой наблюдения 7 лет не установил никакого существенного улучшения в показателях общей выживаемости в группах немедленной АХТ по сравнению с группой отсроченной терапии (ОР 0,78, 95% ДИ 0,56-1,08; $p=0,13$). Тем не менее, показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования были значительно выше в группе немедленной АХТ (47,6% против 31,8%). Как и его предшественники, это исследование обладало недостаточной статистической мощностью.

Метаанализ результатов девяти рандомизированных исследований, включавших 945 пациентов с МИРМП, продемонстрировал снижение риска смерти от любых причин на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59-0,99; $p=0,049$), снижение риска рецидива – на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,45-0,91; $p=0,014$), причем преимущество в безрецидивной выживаемости было более выражено среди пациентов без метастазов в лимфатических узлах ($p=0,010$) [55].

В настоящее время у пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом после радикальной ЦЭ предлагается использовать режимы ddM-VAC, GC или CMV (цисплатин, метотрексат и винбластин) в адьювантном режиме [25]. Важным моментом для назначения лечения цисплатином является учет таких факторов, как общесоматическое состояние, клиренс креатинина и наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний [56]. Пожилой возраст не должен быть сдерживающим фактором для назначения АХТ. В ретроспективном исследовании показано, что в то время как у пациентов пожилого возраста (70 лет и старше) были выше показатели токсичности ХТ на основе цисплатина, медиана выживаемости не уступает таковой у пациентов молодого возраста [51].

Собственный опыт

С целью выработки оптимальной методики АХТ нами проведено проспективное исследование по оценке эффективности АХТ у 100 пациентов с МИРМП с неблагоприятным прогнозом. Пациенты рандомизировались в течение 8 недель после радикальной ЦЭ на проведение двух курсов GC (гемцитабин, цисплатин) или наблюдения. В исследуемой группе в первый день внутривенно вводился гемцитабин в дозе 1000 мг/м² и цисплатин в дозе 75 мг/м². На 8 и 15 сутки вводился только гемцитабин в дозе 1000 мг/м². В исследуемую группу включено 53 пациента, в группу контроля – 47 пациентов. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA 8.0. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели общей, скорректированной выживаемости и выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использовался критерий log-rank. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двухсторонними.

Результаты

Длительность наблюдения за пациентами в исследовании колебалась от 17 до 82 мес. Медиана наблюдения составила 57,8 месяца, в том числе в группе наблюдения – 54,1 месяца, в исследуемой группе – 59,2 месяца. Всего за время наблюдения умерло 60 (60,0%) пациентов из 100 включенных в исследование, в том числе от РМП – 37 (37,0%) пациентов. Число пациентов с диагностированным прогрессированием составило 39 (39,0%).

Единственным фактором, статистически значимо влияющим на общую выживаемость в популяции пациентов, включенных в исследование, было опухолевое поражение регионарных ЛУ. Так, относительный риск смерти от любых причин при наличии поражения ЛУ составил 2,34 (95%ДИ 1,36-4,01; $p = 0,002$) по сравнению с отсутствием их поражения.

Анализ в подгруппах пациентов показал выраженные различия в эффективности АХТ в зависимости от состояния регионарных ЛУ. В подгруппе пациентов с местно распространенным РМП без регионарных метастазов отмечено существенное улучшение показателей выживаемости: проведение АХТ позволяет статистически

значимо снизить риск смерти от любых причин (0,42; 95%ДИ 0,18-0,99; $p = 0,046$) при выраженном тренде к снижению риска прогрессирования (0,41; 95%ДИ 0,14-1,23; $p = 0,111$) и смерти от РМП (0,35; 95%ДИ 0,11-1,14; $p = 0,08$). Анализ по принципу «в соответствии с протоколом» подтверждает эффективность АХТ: показатели относительного риска составили соответственно $OR = 0,39$ (95% ДИ 0,15-1,00; $p = 0,051$), $OR = 0,30$ (95% ДИ 0,08-1,12; $p = 0,074$) и $OR = 0,22$ (95% ДИ 0,05-1,00; $p = 0,051$). В то же время, в подгруппе пациентов с местно распространенным РМП с наличием регионарных метастазов существенного улучшения показателей выживаемости при проведении АХТ не было отмечено: риск прогрессирования, смерти от любых причин и смерти от РМП составил соответственно 0,67 (95%ДИ 0,31-1,47 $p = 0,32$); 0,98 (95%ДИ 0,51-1,88 $p = 0,94$); и 0,93 (95%ДИ 0,41-2,08 $p = 0,85$).

Заключение

Высокие показатели заболеваемости РМП в Республике Беларусь, а также неудовлетворительные результаты хирургического лечения обуславливают актуальность проблемы лечения МИРМП. Проведенные исследования показали, что НХТ у пациентов с МИРМП позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и способна приводить к так называемому «рестадированию опухоли». При этом общий эффект ХТ составляет 60-70% (полная регрессия около 30%). Такой эффект лечения позволяет у значительной части пациентов сохранить мочевого пузырь.

Несмотря на большое количество проведенных исследований до сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся адьювантного лечения РМП. Совокупный опыт исследований по оценке эффективности АХТ показывает улучшение выживаемости. Однако существуют значительные трудности в интерпретации результатов отдельных опубликованных и неопубликованных исследований, не позволяющие объективно оценить эффект при проведении АХТ. Малые размеры выборки, последующие трудности подгруппового анализа, отсутствие единообразной терминологии, прекращение исследований до полного набора пациентов – это лишь некоторые из основных препятствий, не позволяющие сделать однозначных выводов и дать рекомендации к внедрению АХТ в широкую клиническую практику. В то же время в литературе имеются

данные, что у специально отобранных пациентов с МИРМП проведение АХТ может обеспечить преимущество выживания, что также подтверждается и данными нашего исследования: проведение АХТ в подгруппе пациентов без метастатического поражения регионарных лимфоузлов позволяет существенно улучшить показатели выживаемости данной когорты пациентов.

Литература

- Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. Aben, L. A. Kiemeney // *World J. Urol.* – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289–293.
- Статистика онкологических заболеваний (2006-2015) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2016. – 279 с.
- Илеоцистопластика после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря / С. А. Красный [и др.] // *Здравоохранение.* – 2004. – № 5. – С. 37–42.
- Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J. P. Stein [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 Feb. – Vol. 19, N 3. – P. 666–675.
- Campbell's Urology / P. C. Walsh [et al.]. – 8th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2002. – Vol. 3. – 192 p.
- Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева. – М., 2011. – 934 с.
- Raghavan, D. Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract / D. Raghavan // *Cancer.* – 2003 Apr. – Vol. 97, N 8. – P. 2050–2055
- Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer / H. B. Grossman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003 Aug. – Vol. 349, N 9. – P. 859–866.
- World Cancer Report 2014 / eds. B. W. Stewart, C. P. Wild. – Lyon, France : IARC Press, 2014. – 630 p.
- The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer / A. Stenzl [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009 Apr. – Vol. 55, N 4. – P. 815–825.
- Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer / M. P. Porter [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2011 May-Jun. – Vol. 29, N 3. – P. 252–258.
- Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline / B. J. Miles [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010 Aug. – Vol. 4, N 4. – P. 263–267.
- 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 / R. Millikan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 Oct. – Vol. 19, N 20. – P. 4005–4013.
- Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study / J. A. Martinez-Pineiro [et al.] // *J. Urol.* – 1995 Mar. – Vol. 153, N 3, pt. 2. – P. 964–973.
- Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach / M. Orsatti [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995 Aug. – Vol. 33, N 1. – P. 173–178.
- Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group / C. M. Coppin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996 Nov. – Vol. 14, N 11. – P. 2901–2907.
- Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial / P. Bassi [et al.] // *Eur. Urol.* – 1998. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 142.
- Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial / GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group) // *J. Chemother.* – 1993. – Vol. 29, suppl. 6. – P. S229.
- Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy / P. U. Malmstrom [et al.] // *J. Urol.* – 1996 Jun. – Vol. 155, N 6. – P. 1903–1906.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists // *Lancet.* – 1999 Aug. – Vol. 354, N 9178. – P. 533–540.
- Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2 / A. Sherif [et al.] // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2002. – Vol. 36, N 6. – P. 419–425.
- Natale, R. B. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC and cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer / R. B. Natale // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 20, abstract 3.
- Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin (MVAC) followed by radical cystectomy (RC) compared with RC alone for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG0209 / H. Kitamura [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jul. – Vol. 25, N 6. – P. 1192–1198.
- Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration // *Lancet.* – 2003 Jun. – Vol. 361, N 9373. – P. 1927–1934.
- Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer / G. V. Raj [et al.] // *Cancer.* – 2011 Jan. – Vol. 117, N 2. – P. 276–282.
- A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / J. J. Meeks [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012 Sep. – Vol. 62, N 3. – P. 523–533.
- Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer / H. Zargar [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015 Feb. – Vol. 67, N 2. – P. 241–249.
- Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer / M. D. Galsky [et al.] // *Cancer.* – 2015 Aug. – Vol. 121, N 15. – P. 2586–2593.
- Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis / E. Winquist [et al.] // *J. Urol.* – 2004 Feb. – Vol. 171, N 2, pt. 1. – P. 561–569.
- Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual

- patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration / Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration // *Eur. Urol.* – 2005 Aug. – Vol. 48, N 2. – P. 202–205.
31. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* – 1998 Sep. – Vol. 352, N 9132. – P. 930–942.
 32. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? / S. Gill [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004 May. – Vol. 22, N 10. – P. 1797–1806.
 33. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours / C. N. Sternberg [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2006 Jan. – Vol. 42, N 1. – P. 50–54.
 34. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity / E. R. Plimack [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jun. – Vol. 32, N 18. – P. 1895–1901.
 35. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates / T. K. Choueiri [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014 Jun. – Vol. 32, N 18. – P. 1889–1894.
 36. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials / A. Sherif [et al.] // *Urology.* – 2006. – Vol. 68, suppl. 5A. – P. 137.
 37. McLaren, D. B. Neoadjuvant chemotherapy in transitional-cell carcinoma of the bladder / D. B. McLaren // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* – 2005 Oct. – Vol. 17, N 7. – P. 503–507.
 38. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California / A. S. Fairey [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2013 Nov. – Vol. 31, N 8. – P. 1737–1743.
 39. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder / O. Yeshchina [et al.] // *Urology.* – 2012 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 384–390.
 40. Bladder cancer / P. Clark [et al.] // *J. Nat. Compr. Canc. Netw.* – 2013. – Vol. 11. – P. 446–475.
 41. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: summary of session at the Society of Urologic Oncology annual meeting / A. B. Apolo [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2012 Nov-Dec. – Vol. 30, N 6. – P. 772–780.
 42. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer / M. Hussain [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001 May. – Vol. 19, N 9. – P. 2527–2533.
 43. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder / D. C. Smith [et al.] // *J. Urol.* – 2008 Dec. – Vol. 180, N 6. – P. 2384–2388.
 44. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219) / R. W. deVere White [et al.] // *J. Urol.* – 2009 Jun. – Vol. 181, N 6. – P. 2476–2480.
 45. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population / D. Schrag [et al.] // *Urology.* – 2005 Jun. – Vol. 65, N 6. – P. 1118–1125.
 46. Pectasides, D. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review / D. Pectasides, M. Pectasides, M. Nikolaou // *Eur. Urol.* – 2005 Jul. – Vol. 48, N 1. – P. 60–67.
 47. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update / C. J. Logothetis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1988 Oct. – Vol. 6, N 10. – P. 1590–1596.
 48. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial / D. G. Skinner [et al.] // *J. Urol.* – 1991 Mar. – Vol. 145, N 3. – P. 464–467.
 49. Freiha, F. A randomized trial of radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer / F. Freiha, J. Reese, F. M. Torti // *J. Urol.* – 1996 Feb. – Vol. 155, N 2. – P. 495–499.
 50. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study / M. Stockle [et al.] // *J. Urol.* – 1992 Aug. – Vol. 148, N 2, pt. 1. – P. 302–306.
 51. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the hellenic cooperative oncology group / A. Bamias [et al.] // *J. Urol.* – 2004 Apr. – Vol. 171, N 4. – P. 1467–1470.
 52. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial / F. Cognetti [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012 Mar. – Vol. 23, N 3. – P. 695–700.
 53. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study / L. G. Paz-Ares [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 18.
 54. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial / C. N. Sternberg [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. 76–86.
 55. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. J. Leow [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014 Jul. – Vol. 66, N 1. – P. 42–54.
 56. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy / M. D. Galsky [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 211–214.

*Поступила 12.09.2018 г.
Принята в печать 25.09.2018 г.*

References

- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3.
- Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Polyakov SM, Yakimovich GV, Rubtsov SI, i dr; Sukonko OG, red. Statistics of cancer (2006-2015). Minsk, RB: RNPTs OMR im NN Aleksandrova; 2016. 279 p. (In Russ.)
- Sukonko OG, Polyakov SL, Völkov AN, Rolevich AI, Mokhort AA. Ileocystoplasty after radical cystectomy for bladder cancer. *Zdravookhranenie.* 2004;(5):37-42. (In Russ.)
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2002. Vol 3. 192 p.
- Matveev BP, red. *Clinical Oncurology.* Moscow, RF; 2011. 934 p. (In Russ.)
- Raghavan D. Progress in the chemotherapy of metastatic cancer of the urinary tract / D. Raghavan. 2003 Apr;97(8):2050-5. doi: 10.1002/cncr.11280
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug;349(9):859-66. doi: 10.1056/NEJMoa022148
- Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014.* Lyon, France: IARC Press; 2014. 630 p.
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2009 Apr;55(4):815-25. doi: 10.1016/j.eururo.2009.01.002
- Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol.* 2011 May-Jun;29(3):252-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.021
- Miles BJ, Fairey AS, Eliasziw M, Estey EP, Venner P, Finch D, et al. Referral and treatment rates of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer before and after publication of a clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J.* 2010 Aug;4(4):263-7.
- Millikan R, Dinney C, Swanson D, Sweeney P, Ro JY, Smith TL, 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 Oct;19(20):4005-13.
- Martinez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: prospective randomized phase III study. *J Urol.* 1995 Mar;153(3 Pt 2):964-73.
- Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarnieri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemoradiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Aug;33(1):173-8. doi: 10.1016/0360-3016(95)00136-M
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996 Nov;14(11):2901-7. doi: 10.1200/JCO.1996.14.11.2901
- Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, et al. Neo-adjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The GUONE multicenter phase III trial. *Eur. Urol.* 1998;33(Suppl 1):142.
- GISTV (Italian Bladder Cancer Study Group). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother.* 1993;29(Suppl 6):S229. doi: 10.1016/0959-8049(93)91908-4
- Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *J Urol.* 1996 Jun;155(6):1903-6.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet.* 1999 Aug;354(9178):533-40.
- Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(6):419-25.
- Natale RB. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase III trial of neoadjuvant M-VAC and cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20, abstract 3.
- Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin (MVAC) followed by radical cystectomy (RC) compared with RC alone for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG0209. *Ann Oncol.* 2014 Jun;25(6):1192-8. doi: 10.1093/annonc/mdu126
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003 Jun;361(9373):1927-34.
- Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, Arriaga Y, Lotan Y, Sagalowsky A, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2011 Jan;117(2):276-82. doi: 10.1002/cncr.25429
- Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, Clarke NW, Daneshmand S, Galsky MD, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):523-33. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.048
- Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):241-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.007
- Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2015 Aug;121(15):2586-93. doi: 10.1002/cncr.29387
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9. doi: 10.1097/01.

- ju.0000090967.08622.33
30. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol.* 2005 Aug;48(2):202-5.
 31. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998 Sep;352(9132):930-42.
 32. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004 May;22(10):1797-806. doi: 10.1200/JCO.2004.09.059
 33. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006 Jan;42(1):50-4.
 34. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014 Jun;32(18):1895-901. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2465
 35. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol.* 2014 Jun;32(18):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4785
 36. Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Downstaging and pathoanatomical outcome following neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma: An analysis of selected patients from two combined randomised prospective Nordic trials. *Urology.* 2006;68(Suppl 5A):137. doi: 10.1016/j.urology.2006.08.433
 37. McLaren DB. Neoadjuvant chemotherapy in transitional-cell carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005 Oct;17(7):503-7.
 38. Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1737-43. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.005
 39. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hruby G, RoyChoudhury A, Benson MC, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology.* 2012 Feb;79(2):384-90. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.050
 40. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:446-75. doi:10.6004 / jnccn.2013.0059
 41. Apolo AB, Grossman HB, Bajorin D, Steinberg G, Kamat AM. Practical use of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: summary of session at the Society of Urologic Oncology annual meeting. *Urol Oncol.* 2012 Nov-Dec;30(6):772-80. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.012
 42. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2001 May;19(9):2527-33.
 43. Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, Hussain M, Wood D, Lee CT, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2008 Dec;180(6):2384-8; discussion 2388. doi: 10.1016/j.juro.2008.08.075
 44. deVere White RW, Lara PN Jr, Goldman B, Tangen CM, Smith DC, Wood DP Jr, et al. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol.* 2009 Jun;181(6):2476-80; discussion 2480-1. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.115
 45. Schrag D, Mitra N, Xu F, Rabbani F, Bach PB, Herr H, et al. Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population. *Urology.* 2005 Jun;65(6):1118-25. doi: 10.1016/j.urology.2004.12.029
 46. Pectasides D, Pectasides M, Nikolaou M. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):60-7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.025
 47. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol.* 1988 Oct;6(10):1590-6. doi: 10.1200/JCO.1988.6.10.1590
 48. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol.* 1991 Mar;145(3):459-64.
 49. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 1996 Feb;155(2):495-9.
 50. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol.* 1992 Aug;148(2 Pt 1):302-6.
 51. Bamias A, Deliveliotis Ch, Aravantinos G, Kalofonos Ch, Karayiannis A, Dimopoulos MA. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the hellenic cooperative oncology group. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1467-70.
 52. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):695-700. doi: 10.1093/annonc/mdr354
 53. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol.* 2010;28:18. doi: 10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
 54. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy

- after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):76-86. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71160-X
55. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):42-54. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.033
56. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):211-4. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8

Submitted 12.09.2018

Accepted 25.09.2018

Сведения об авторах:

Суконко О.Г. – д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Поляков С.Л. – д.м.н., заведующий лабораторией онкоурологической патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Ролевич А.И. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоурологической патологии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;
Жегалик А.Г. – врач-онколог-уролог онкологического урологического отделения, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Sukonko O.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, director of N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;
Polyakov S.L. – Doctor of Medical Sciences, head of the Oncourologic Pathology Laboratory, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

Rolevich A.I. – Doctor of Medical Sciences, leading research officer of the Oncourologic Pathology Laboratory, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

Zhegalik A.G. – oncologist-urologist of the oncourologic department, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, отдел абдоминальной онкопатологии, онкологическое отделение гепатопанкреатобилиарной патологии. E-mail: alexander.zhegalik@gmail.com – Жегалик Александр Георгиевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, abdominal oncopathology division, oncology department of hepatopancreatobiliary pathology. E-mail: alexander.zhegalik@gmail.com – Alexander G. Zhegalik.