

9.3. Литература

1. Zaghloul MS. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010 Oct;10(10):895-901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942623>
2. El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2013 Apr;31(3): 359-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794>
3. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
4. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4): 293-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>
5. Slack NH, Bross ID, Prout GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 1977;9(4):393-405.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>
6. Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997 Mar;157(3):805-7;discussion 807-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
7. Ghoneim MA, Ashamalla AK, Awaad HK, et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1985 Aug;134(2):266-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
8. Anderström C, Johanson S, Nilsson S, et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983;9(3):142-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
9. Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. *J Urol* 1972 Dec;108(6):875-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
10. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998 May;18(3b):1931-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
11. Awwad HK, Baki HA, El Bolkainy, et al. Preoperative irradiation of T3 carcinoma in Bilharzial bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1070 Jun;5(6):787-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/500410>

10. СТРАТЕГИИ СОХРАНЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ОПУХОЛИ

10.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

Почти половине пациентов с первоначальным диагнозом ИРМП стадии pT0 или pT1, подтвержденной при повторной резекции, после проведения только ТУР опухоли мочевого пузыря в дальнейшем требуется выполнение радикальной цистэктомии по поводу развития рецидива, при этом уровень смертности, связанной с заболеванием, в данной группе достигает 47 % [1, 2].

При проведении диагностической ТУР наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом в выборе решения об отказе от выполнения радикальной цистэктомии [3, 4]. Недавно опубликованы результаты 15-летнего наблюдения в проспективном исследовании, проведенном Solsona [3] и включавшем 133 пациента после радикального ТУР мочевого пузыря с отрицательным результатом биопсии [5]. Больным регулярно выполнялась цистоскопия с биопсией и в зависимости от результата проводилось дополнительное лечение. Только в 6,7% случаев при первичном ТУР стадия была недооценена, у 30% больных были рецидив неинвазивного РМП и им проводилась внутрипузырная терапия, у 30% отмечалось прогрессирование (n=40), 27 из них умерли от РМП. Показатели 5-, 10- и 15-летней канцер-специфической выживаемости составили 81,9; 79,5 и 76,7% соответственно, а выживаемости без прогрессирования при сохраненном мочевом пузыре — 85,5; 64,9 и 57,8%.

Таким образом, применение только ТУР в качестве терапевтического подхода возможно при наличии опухолей, рост которых ограничен поверхностным мышечным слоем, а также в том случае, если при осуществлении диагностических биопсий не обнаруживается остаточная опухоль [6]. ТУР следует использовать в качестве единственного лечебного метода только у больных, отказывающихся от выполнения открытой операции или имеющих противопоказания к цистэктомии и комбинированной терапии для сохранения мочевого пузыря [7].

Табл. 10.1. Рекомендации по ТУР

Рекомендация	УД	СР
У большинства пациентов выполнение только ТУР не относится к радикальному лечению	2а	В

10.1. 2. Литература

1. Barnes RW, Dick AL, Hadley HL, et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma. *Cancer Res* 1977 Aug;37(8 Pt 2):2895-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872119>
2. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001 Jan;19(1):89-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
3. Solsona E, Iborra I, Ricós JV, et al. Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998 Jan;159(1):95-8; discussion 98-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400445>
4. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol* 1997 Aug;158(2):389-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
5. Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010 Aug;184(2):475-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402>
6. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987 Nov;138(5):1162-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
7. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>

10.2. Дистанционная лучевая терапия

Поля облучения обычно включают только мочевого пузыря с запасом 1,5–2 см, при этом предполагается обязательное движение органов [1–4]. Ни разу не было продемонстрировано повышения эффективности ЛТ при увеличении полей облучения. СОД ЛТ при РМП составляет 60–66 Гр, после чего проводят дополнительное облучение мочевого пузыря или внутриволостную БТ. Ежедневная доза обычно составляет 1,8–2 Гр, при этом курс ЛТ не следует растягивать более чем на 6–7 нед — таким образом минимизируется возможность возникновения репопуляции опухолевых клеток. Использование современных стандартов и методов ЛТ приводит к развитию тяжелых поздних осложнений менее чем у 5 % больных, у которых отсутствуют признаки наличия опухоли [5–9]. Помимо эффективности применения ЛТ, к важным прогностическим факторам результатов лечения относят следующие:

- размер опухоли;
- наличие гидронефроза;
- завершенность предшествующей ТУР МП.

Уровень 5-летней общей выживаемости у больных ИРМП находится в пределах 30–60% в зависимости от достижения полного ответа на предшествующую ЛТ, при этом выживаемость, связанная с заболеванием, составляет от 20 до 50 % [10–14].

Прогностические факторы успешного лечения изучались в исследовании, проведенном одной итальянской клиникой и включавшем 459 пациентов, получавших ЛТ (примерно 30 % из них были в тяжелом состоянии с РМП стадии T1), со средним периодом наблюдения 4,4 года. С помощью многовариантного анализа выживаемости установлены следующие статистически значимые факторы:

- возраст;
- категория Т (для всех показателей эффективности лечения);
- доза облучения опухоли (только для показателей безрецидивной выживаемости) [15].

С учетом данных доступных исследований был выполнен Кокрейновский анализ, продемонстрировавший, что проведение радикальной цистэктомии приводит к улучшению общей выживаемости по сравнению с применением только ЛТ [16].

ДЛТ может служить альтернативным методом лечения для пациентов с противопоказаниями к выполнению радикальной операции. Это было показано на примере группы, состоявшей из 92 пожилых или ослабленных пациентов (медиана возраста — 79 лет) с РМП стадии T2N0–1M0. СОД — 55 Гр за 4 нед. Частота достижения полной ремиссии по данным цистоскопии через 3 мес составила 78 %, 3-летняя выживаемость без местного рецидива — 56 %, а 3-летняя общая выживаемость — 36 %. У 81 % пациентов емкость мочевого пузыря была сопоставима с показателями до начала лечения [17].

Схожие отдаленные результаты получены Chung и соавт. [18]. Всего 340 пациентов с ИРМП проводилась только ДЛТ, ДЛТ с одновременной ХТ или неoadъювантная ХТ с последующей ДЛТ. Общая частота полного ответа составила 55%, а 10-летняя болезнь-специфическая и общая выживаемость — 35 и 19% соответственно. Полный ответ в группе только ДЛТ наблюдался в 64% случаев, в группе ДЛТ с одновременной ХТ — в 79% (n=36), а в группе неoadъювантной ХТ — в 52% (n=57), хотя в последней группе у большинства больных были стадии T3 и T4. Молодой возраст, более низкая стадия опухоли и отсутствие карциномы *in situ* статистически значимо коррелировали с улучшением выживаемости. Так, в группе с РМП стадии T2 5-летняя общая выживаемость составила 44%, а болезнь-специфическая — 58%. Плохим прогностическим фактором было развитие рецидива в течение 2–3 лет. Авторы пришли к выводу, что проведение ДЛТ в виде монотерапии обосновано только у тщательно отобранных пациентов.

10.2.1. Выводы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии (табл. 10.2, 10.3)

Таблица 10.2. Выводы по дистанционной ЛТ

Выводы	УД
Назначение ДЛТ в качестве единственного метода лечения обосновано только в тех случаях, когда имеются противопоказания к цистэктомии и комбинированной терапии с целью сохранения мочевого пузыря	3
ДЛТ применяют для остановки кровотечения из опухоли в ситуациях, при которых достижение локального контроля путем выполнения трансуретральной манипуляции невозможно в связи с наличием местно-распространенного опухолевого роста	3

Таблица 10.3. Рекомендации

Рекомендация	СР
Хирургическое вмешательство или мультимодальная терапия — предпочтительные радикальные методы лечения, поскольку они превосходят по эффективности ЛТ в виде монотерапии.	В

10.2.2. Литература

1. Gospodarowicz МК, Blandy JP. Radiation therapy for organ-conservation for invasive bladder carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, eds. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott: Williams and Wilkins, 2000; pp. 487-96.
2. Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986 Dec;7(4):299-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3101140>
3. Gospodarowicz МК, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989 Dec;142(6):1448-53;discussion 1453-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585617>
4. Gospodarowicz МК, Quilty PM, Scalliet P, et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. *Int J Urol* 1995 Jun;2(Suppl 2):41-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553304>

5. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Nov;39(4):937-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369144>
6. Maciejewski B, Majewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991 Jul;21(3):163-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924851>
7. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
8. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 2007 Jan;69(1 Suppl):80-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
9. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977 Jul;118(1 Pt 2):184-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>
10. Pollack A, Zagars GZ. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996 May;14(2):86-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8734736>
11. De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time. *Radiother Oncol* 1995 Sep;36(3):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8532904>
12. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(2):247-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836076>
13. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 Jun;326(24):1593-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>
14. Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year followup of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33(4):397-402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018372>
15. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Feb;18(1): 52-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920>
16. Shelley MD, Barber J, Wilt T, et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002079.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
17. Piet AH, Hulshof MC, Pieters BR, et al. Clinical results of a concomitant boost radiotherapy technique for muscle-invasive bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2008 Jun;184(6):313-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535807>
18. Chung PW, Bristow RG, Milosevic MF, et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2007 Jul-Aug;25(4):303-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628296>

10.3. Химиотерапия

Сама по себе ХТ, как правило, не приводит к достижению стойких полных ремиссий. В ряде исследований сообщается о том, что частота полного ответа при ХТ достигает 56 %, но к данному показателю следует относиться взвешенно, поскольку возможность допуска ошибки при стадировании превышает 60 % [1, 2]. Ответ на ХТ считается прогностическим фактором результатов лечения и продолжительности жизни [3], хотя его точность может снижаться в случае, если не были учтены все показания и противопоказания.

В нескольких проспективных исследованиях были представлены результаты ХТ при операбельных (неoadъювантный метод) и неоперабельных первичных опухолях [4–7]. В ходе проведения ряда проспективных исследований после применения 2–3 циклов неoadъювантной ХТ MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин) или CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин) наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [4–6]. В исследованиях II и III фазы полный морфологический ответ первичной опухоли мочевого пузыря был достигнут в 12–15 % случаев после ХТ MVAC и в 12–22 % — после GC (гемцитабин, цисплатин) [4–6, 8–16]. В последних

исследованиях при проведении неoadъювантного курса ХТ GC в сочетании с радикальной цистэктомией показан меньший процент отрицательных результатов морфологического исследования, что может объясняться недостаточной плотностью дозы и нецелесообразно отсроченной операцией [17]. Эффективность терапии с сохранением мочевого пузыря оценивают только при помощи цистоскопии, КТ и тщательного наблюдения. Этому подходу свойственна неточность в определении стадии, вследствие чего существует риск развития местного рецидива и/ или последующего метастазирования.

В тщательно отобранных случаях стратегия сохранения мочевого пузыря, включающая ТУР и системную цисплатинсодержащую ХТ (желательно с MVAC), позволяет получить длительную выживаемость с сохраненным мочевым пузырем [18]. Тем не менее этот метод нельзя рекомендовать для применения в клинической практике.

10.3.1. Выводы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря (табл. 10.4, 10.5)

Таблица 10.4. Выводы по ХТ

Выводы	УД
При проведении цисплатинсодержащей ХТ как первичного лечения у тщательно отобранных больных с местно-распространенными опухолями описано достижение полного и частичного местного ответа	2b

Таблица 10.5. Рекомендации

Рекомендация	СР
Использование ХТ в виде монотерапии у больных локализованным РМП не рекомендуется	A

10.3.2. Литература

- Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;139(3):470–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
- Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1298–301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>
- Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr 1;97(7):1644–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 28;349(9):859–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
- [No authors listed] Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):533–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
- Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997 Mar;15(3):1022–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
- Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):478–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>

10. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
11. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):1921–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
12. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):153–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
13. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999 Sep;17(9):2876–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561365>
14. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999 Oct;17(10):3173–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
15. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol* 2001 Mar;165(3):811–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
16. Von der Maase H, Andersen L, Crinò L, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999 Dec;10(12): 1461–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643537>
17. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009 Feb 15;115(4): 792–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
18. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003 Apr;97(7):1644–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>

10.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

Комбинированный подход к лечению ИРМП включает ТУР первичной опухоли, ХТ и ЛТ [1, 2]. Обоснование для выполнения ТУР и ЛТ — достижение локального контроля над опухолью, а целью проведения системной ХТ, чаще всего с применением метотрексата, цисплатина и винбластина (МСВ), считается элиминация микрометастазов. Во многие протоколы входит использование цисплатина и/или 5-фторурацила, а с недавнего времени и гемцитабина в комбинации с ЛТ, поскольку они выступают в роли радиосенсибилизирующих препаратов. Частота полного ответа после проведения ТУР с последующей ХТ на основе цисплатина в комбинации с ЛТ составляет 60–80%.

В небольшом исследовании I/II фазы особо подчеркивалась роль гемцитабина в комбинированной терапии, с 5-летней общей выживаемостью 70,1%, и болезнь-специфической выживаемостью 78,9% [3].

В другом исследовании со средним периодом наблюдения 42 мес сравнивали ТУР + химиолучевую терапию (n=331) и ТУР + ЛТ (n=142) [4]. В целом частота полного ответа была высокой (70,4%), однако в группе химиолучевой терапии показано выраженное преимущество в выживаемости (медиана 70 мес) по сравнению с группой ЛТ (медиана 28,5 мес). Отдаленные результаты зависят от стадии, лимфатической инвазии, наличия резидуальной опухоли и первоначального ответа, который оценивали при повторном ТУР.

Важность радикальности первичного ТУР также подтверждена в японском исследовании, включавшем 82 пациентов, которым выполняли ТУР в комбинации с химиолучевой терапией [5]. Первоначальная морфологическая полная ремиссия была относительно низкой (39%) при отсутствии радикального первичного ТУР. Клинические показатели полного ответа (84%) и выживаемости (5-летняя общая 77,7%, без прогрессирования — 64,5%) были высокими, хотя некоторым больным проводилась спасительная терапия. У пациентов с первичным РМП стадии cT2 отмечалась статистически значимо более высокая выживаемость по сравнению с больными со стадией cT3-4 и рецидивным РМП.

В ряде небольших серий подтверждена потенциальная эффективность мультимодального лечения [6–9]. Показатели 5-летней общей выживаемости составили около 70%, хотя протоколы лечения и критерии отбора больных различались между исследованиями. Прогноз пациентов с рецидивом РМП и прогрессированием неинвазивного рака до инвазивного был неблагоприятным. Низкая стадия и радикальный ТУР остаются важными прогностическими факторами. Пациентам, у которых на фоне комбинированной терапии не достигнуто полного ответа, рекомендуется выполнять раннюю цистэктомию. Примерно 40–45% больных могут прожить 4–5 лет с сохраненным мочевым пузырем [2].

В исследованиях по мультимодальной стратегии сохранения мочевого пузыря и цистэктомии получены сравнимые отдаленные показатели 5-летней выживаемости на уровне 50–60%. Тем не менее эти два подхода никогда напрямую не сравнивались, к тому же для проведения исследований с использованием комбинированного лечения необходим тщательный отбор пациентов [2, 10–12].

Мультимодальные стратегии сохранения мочевого пузыря требуют очень тесного взаимодействия разных специалистов и высокого уровня комплаентности пациента. Даже при достижении полного ответа на фоне мультимодальной терапии мочевой пузырь остается потенциальным источником рецидива. Примерно у половины больных можно безопасно сохранить мочевой пузырь. Важным прогностическим признаком служит отсутствие опухоли (статус T0) при повторных ТУР первичной опухоли с проведением последующего химиолучевого лечения. Однако даже в этом случае сохраняется пожизненный риск возникновения внутрипузырных рецидивов опухоли, что требует тщательного наблюдения и осуществления множественных инвазивных процедур. Установлено, что задержка в выполнении цистэктомии из-за проведения мультимодальной терапии повышает риск поражения ЛУ на 26%, поэтому цистэктомию становится необходимой при неэффективности органосохраняющего лечения.

10.4.1. Выводы и рекомендации по мультимодальному лечению ИРМП (табл. 10.6, 10.7)

Таблица 10.6. Выводы по мультимодальному лечению ИРМП

Выводы	УД
У тщательно отобранных пациентов отдаленные показатели выживаемости после мультимодального лечения сравнимы с показателями для ранней цистэктомии	3
Задержка в выполнении цистэктомии может отрицательно влиять на выживаемость	

Таблица 10.7. Рекомендации

Рекомендация	СР
Большинству пациентов не следует проводить только ТУР мочевого пузыря в качестве стандартного радикального лечения	В
Применение только ЛТ менее эффективно, чем выполнение операции, и она рекомендуется только при наличии противопоказаний к радикальной цистэктомии или в рамках мультимодального подхода к сохранению мочевого пузыря	В
Не рекомендуется использовать ХТ в качестве первичного метода лечения при ИРМП	А
Хирургическое вмешательство или мультимодальная терапия — предпочтительные подходы к лечению, поскольку они превосходят по эффективности проведение только ЛТ	В
Мультимодальное лечение служит альтернативой у отобранных, информированных больных с высоким уровнем приверженности лечению в случаях, когда выполнение цистэктомии не рассматривается.	В

10.4.2. Литература

- Weiss C, Wolze C, Enghausen DG, et al. Radiochemotherapy after transurethral resection for high risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 2006 May;24(15): 2318-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710030>
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002 Jul;20(14):3061-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>

3. Caffo O, Fellin G, Graffer U, et al. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. *Cancer* 2011 Mar;117(6):1190-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960501>
4. Krause FS, Walter B, Ott OJ, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. *Anticancer Res* 2011 Mar;31(3): 985-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498726>
5. Hara T, Nishijima J, Miyachika Y, et al. Primary cT2 bladder cancer: a good candidate for radiotherapy combined with cisplatin for bladder preservation. *Jpn J Clin Oncol* 2011 Jul;41(7):902-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616918>
6. Zapatero A, Martin de Vidales C, Arellano R, et al. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul-Aug;28(4):368-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362865>
7. Maarouf AM, Khalil S, Salem EA, et al. Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer. *BJU Int* 2011 May;107(10): 1605-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825396>
8. Villavicencio H, Rodriguez Faba O, Palou J, et al. Bladder preservation strategy based on combined therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: management and results at long-term followup. *Urol Int* 2010;85(3):281-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689253>
9. Aboziada MA, Hamza HM, Abdalrahem AM. Initial results of bladder preserving approach by chemoradiotherapy in patients with muscle invading transitional cell carcinoma. *J Egypt Natl Canc Inst* 2009 Jun;21(2):167-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057568>
10. Zietman AL, Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder. *Urology* 2001 Sep;58(3):380-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549485>
11. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002 Jul;60(1):62-7;discussion 67-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100923>
12. Wittlinger M, Rödel CM, Weiss C, et al. Quadrifunctional treatment of high-risk T1 and T2 bladder cancer: transurethral tumor resection followed by concurrent radiochemotherapy and regional deep hyperthermia. *Radiother Oncol* 2009 Nov;93(2):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837472>

11. АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости применения адъювантной ХТ у больных после радикальной цистэктомии при опухолях pT3–4 и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ (N+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов [1, 2], и она по-прежнему проводится редко [3].

Преимущества проведения адъювантной ХТ:

- ее назначают после точного морфологического стадирования, поэтому можно избежать лечения у больных с низким риском наличия микрометастазов;
- отсутствие задержки в проведении радикального хирургического лечения.

Недостатки проведения адъювантной ХТ:

- невозможность оценки чувствительности опухоли к химиопрепаратам *in vivo* и неизбежность проблемы избыточного лечения;
- отсроченное назначение или непереносимость ХТ, связанные с развитием послеоперационных осложнений [4].

В настоящее время получены ограниченные данные из правильно проведенных рандомизированных исследований III фазы, в которых показано преимущество рутинного применения адъювантной химиотерапии [2, 5–10]. Данные пациентов из 6 рандомизированных исследований [11–15] по адъювантной ХТ включены в один мета-анализ [5]. Выборка для анализа выживаемости включала 491 пациента (неопубликованные данные Otto и соавт. были включены в анализ). Все эти исследования не идеальны и обладают серьезными недостатками, такими как неболь-