

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, Abdlrahem 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. Quadrimodal 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-

шая выборка больных (малая мощность исследования), раннее окончание включения пациентов в исследование, различия в методологии и статистическом анализе, включая выбор неподходящих конечных точек или недостаточное число рекомендаций, касающихся назначения спасительной ХТ при развитии рецидива и метастазов [2]. В этих исследованиях в качестве адъювантной ХТ проводили 3–4 курса CMV, CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриаамицин), MVA(E) C (метотрексат, винбластин, адриаамицин или эпирубицин и цисплатин) или CM (цисплатин, метотрексат) [16], а в одном исследовании использовали монотерапию цисплатином [14]. Полученные данные недостаточно убедительны, чтобы можно было сделать четкие рекомендации по проведению адъювантной ХТ.

В недавно опубликованный мета-анализ [6] включено 3 дополнительных исследования [7–9]. Число больных из 9 исследований, вошедших в мета-анализ, составило всего 945, и ни одно из исследований нельзя было полностью включить и использовать индивидуальные данные пациентов [6]. В одном исследовании на момент проведения мета-анализа был доступен только тезис [8]. Ни в одном из исследований не показано статистически значимого превосходства в общей выживаемости в пользу адъювантной ХТ. В двух исследованиях использовали более современные режимы ХТ (гемцитабин/цисплатин и паклитаксел/гемцитабин/цисплатин) [7, 8]. Отношение риска для общей выживаемости составило 0,77 с тенденцией к преимуществу при включении всех 9 исследований. Эффект был более выраженным для выживаемости без заболевания (ОР 0,66, 95% ДИ 0,48–0,92) и при стратификации по риску поражения ЛУ (ОР 0,64, 95% ДИ 0,45–0,91). Причиной таких результатов была неоднородность анализируемых исследований. После стратификации исследований по отношению вероятности поражения ЛУ не было выявлено дополнительной неоднородности. В исследованиях с более высокой частотой поражения ЛУ отношение риска для выживаемости без заболевания составило 0,39 (95% ДИ 0,28–0,54) по сравнению с 0,89 (95% ДИ 0,69–1,15) в исследованиях с меньшей частотой поражения ЛУ.

Кроме того, ретроспективный когортный анализ, в который включены 3974 пациента после цистэктомии с лимфодиссекцией, показал преимущество в общей выживаемости в подгруппах высокого риска (внепузырное прорастание и поражение ЛУ) [17].

Из имеющихся фактов не ясно, что лучше — назначать ХТ сразу после операции или только в момент развития рецидива или же оба подхода эквивалентны в отношении общей выживаемости. Согласно обновленным результатам исследований, применение цисплатинсодержащей ХТ приводит к увеличению времени до прогрессирования даже при метастатической болезни, но это происходит преимущественно у больных с метастазами в регионарные ЛУ и хорошим общим состоянием [18–20].

Самый последний мета-анализ представил более убедительные данные о положительной роли адъювантной ХТ при РМП, однако по-прежнему уровень доказательности низкий [6]. Адъювантная ХТ считается обоснованным вариантом лечения для пациентов без противопоказаний к цисплатинсодержащей ХТ. В исследование всегда должны быть включены больные с экстравезикальным распространением опухоли и/или поражением регионарных ЛУ после цистэктомии. Перед радикальной цистэктомией необходимо информировать пациентов о возможном проведении ХТ, включая неадъювантную и адъювантную ХТ, и о недостаточности данных по эффективности адъювантной ХТ.

11.1. Выводы и рекомендации по адъювантной химиотерапии (табл. 11.1. 11.2)

Таблица 11.1. Выводы по адъювантной терапии

Выводы	УД
Не в одном из рандомизированных исследований или двух мета-анализов не получено убедительных данных о эффективности использования адъювантной ХТ в клинической практике	1a

Таблица 11.2. Рекомендации

Рекомендация	СР
Адъювантную ХТ можно использовать в рамках клинических исследований, если это возможно	A
Необходимо предлагать пациентам с поражением ЛУ адъювантную цисплатинсодержащую ХТ, если им не проводилась неадъювантная ХТ	C

11.2. Литература

1. Cohen SM, Goel A, Phillips J, et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist* 2006 Jun;11(6):630-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242>
2. Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol* 2000 Jul;11(7):851-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
3. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007 Aug;178(2):451-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561135>
4. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):177-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770>
5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol* 2005 Aug;48(2):189-199;discussion 199-201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
6. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2013 Aug; pii: S0302-2838(13)00861-0. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.033. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>
7. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, 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.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900>
8. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, 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) 99/01study [Abstract No:LBA4518]. *Genitourinary Cancer Tract, 2010 ASCO Annual Meeting.*
<http://meetinglibrary.asco.org/content/41562>
9. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011 Sep;29(25):3443-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677>
10. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006 Jan;97(1):42-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326>
11. Bono A, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urol Ital* 1997;11(1):5-8.
12. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996 Feb;155(2):495-9;discussion 499-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
13. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995 Jan;153(1):47-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
14. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994 Jul;152(1):81-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
15. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990 Nov;8(4):279-84. [No abstract available]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
16. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005 Aug;23(22):4963-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>

17. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010 Sep;16(17):4461-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056>
18. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul;23(21):4602-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041>
19. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007 Apr;34(2):122-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>
20. 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>

12. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Приблизительно у 30 % больных переходно-клеточным раком определяется инвазия опухоли в мышечный слой; у половины развивается рецидив после радикальной цистэктомии, что определяется морфологической стадией первичной опухоли и состоянием регионарных ЛУ. Местные рецидивы составляют 30 % числа всех рецидивов, тогда как большинство из них представлено отдаленными метастазами. Около 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы [1]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 мес [2].

12.1. Прогностические факторы и выбор терапии

Эффективность ХТ зависит от прогностических факторов и распространения болезни до начала терапии. Выявлены прогностические факторы, влияющие на объективный ответ и выживаемость. При многофакторном анализе в качестве независимых факторов, негативно влияющих на общую выживаемость после проведения лечения по схеме MVAC, выделены статус по шкале Карновского ≤ 80 % и наличие висцеральных метастазов. Эти так называемые прогностические факторы Байорина (Vajogin) [3] также работают и при использовании современной ХТ [4, 5] и карбоплатинсодержащих схем комбинированной ХТ [6]. Онисчитаются ключевыми для оценки результатов исследований II фазы, а также факторами стратификации в исследованиях III фазы [7, 8].

Для пациентов с рефрактерностью или прогрессированием РМП сразу же после комбинированной ХТ на основе препаратов платины разработано 4 прогностические группы на основании трех неблагоприятных факторов, которые описаны у больных, получавших винфлунин и проверенных в независимой выборке больных: уровень гемоглобина < 10 мг/дл, наличие метастазов в печень и показатель общего состояния ECOG ≥ 1 балла [9].

12.1.1. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие 1 заболевания, помимо основного (см. раздел 7). Число сопутствующих заболеваний растет с возрастом, однако он не всегда коррелирует с функциональными отклонениями. Существует несколько критериев для наиболее эффективного отбора пациентов, потенциально «подходящих» или «не подходящих» для проведения ХТ, и возраст не относится к данным критериям [10].

12.1.2. Пациенты, не подходящие для ХТ цисплатином

Группа EORTC провела первое рандомизированное исследование II–III фазы для пациентов с переходно-клеточным раком, «не подходящих» для ХТ цисплатином [11]. Критериями для определения «подходящих» и «неподходящих» пациентов были:

- «подходящие» — СКФ > 60 мл/мин и общее состояние по шкале ECOG 0–1;
- «неподходящие» — СКФ < 60 мл/мин и/или общее состояние по шкале ECOG 2.

Недавно проведенный международный опрос экспертов по РМП [12] стал основой для консенсуса по тому, как классифицировать пациентов, не подходящих к ХТ цисплатином. У больных должно быть наличие, как минимум, одного критерия: общее состояние по шкале EGOG > 1 ; СКФ < 60 мл/мин; потеря слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия > 2 степени; сердечная недостаточность III класса по NYHA (Нью-Йоркской ассоциации сердца) [13].