**Химиотерапия рака мочевого пузыря**

**Р**ак мочевого пузыря (РМП) составляет около 2 - 2,5% в структуре всех онкологических заболеваний. На его долю приходится около 35% от всех новообразований мочеполовой системы.
   Основным методом лечения РМП, как поверхностного, так и инвазивного, является оперативный. Однако, несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники, применение обширных оперативных вмешательств, результаты чисто хирургического лечения больных РМП часто остаются неудовлетворительными. При поверхностном раке в среднем у 60 - 70% больных наблюдаются рецидивы заболевания, а у 10-15% - прогрессия опухоли. От 40 до 80% больных инвазивным РМП, подвергнутых цистэктомии, погибают от метастазов.
   Химиотерапия как метод, позволяющий в значительной степени улучшить результаты оперативного лечения, нашла широкое применение в последние два десятилетия. Варианты проведения химиотерапии различны при разных стадиях заболевания. Далее мы остановимся на них подробнее.

**Химиотерапия поверхностного РМП**

   Как указывалось, основной проблемой лечения больных поверхностным РМП являются частые рецидивы и прогрессия опухоли. Причинами рецидивов являются: диффузный характер неопластических изменений уротелия, очаги карциномы in situ, сопутствующие папиллярной опухоли, и возможность имплантации опухолевых клеток во время операции. Ясно, что только оперативный метод лечения - удаление опухоли - не способен воздействовать на все указанные факторы. Поэтому, согласно современным представлениям, лечение поверхностных новообразований мочевого пузыря должно включать: 1) удаление опухоли, 2) профилактику рецидивов и 3) предупреждение прогрессии опухоли. Для удаления поверхностных новообразований применяется, как правило, трансуретральная электрорезекция (ТУР) мочевого пузыря, а ведущее значение в реализации второй и третьей частей данной программы принадлежит внутрипузырной химиотерапии (ХТ) и иммунотерапии. Следует отметить, что "золотым стандартом" лечения карциномы in situ является внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ, которая, кроме того, является высокоэффективным препаратом для профилактики рецидивов поверхностного РМП после ТУР.
   Наибольшую эффективность при внутрипузырной химиотерапии поверхностного РМП показали доксорубицин (адриамицин, растоцин, доксолем), митомицин С и тиотэф. Однако внутрипузырная химиотерапия как самостоятельный метод лечения в настоящее время применяется редко, и эти препараты широко используются для профилактического лечения после ТУР мочевого пузыря.
   По опубликованным данным многих авторов, проводивших рандомизированные исследования по изучению влияния профилактической химиотерапии на частоту рецидивов РМП, которые охватывают опыт лечения более чем 2500 пациентов, рецидивы поверхностного РМП после ТУР составили в среднем около 60%. Профилактическое применение тиотэфа снижало их частоту в среднем на 17%, доксорубицина - на 18%, митомицина С - на 15% [1].
   Изучение влияния профилактической внутрипузырной химиотерапии на частоту прогрессии поверхностного РМП, т. е. на его переход в инвазивную опухоль или увеличение степени анаплазии опухолевых клеток, не выявило преимущества в группе химиотерапии. По суммарным данным рандомизированных исследований семи авторов, прогрессия опухоли отмечалась у 60 (6,6%) из 912 больных, получавших после ТУР профилактическую химиотерапию и у 37 (7,2%) из 511 пациентов, которым была произведена только операция. Ни одно из 7 представленных исследований не подтвердило преимущество адъювантной внутрипузырной химиотерапии в отношении прогрессии по сравнению с только ТУР. Не получено достоверных различий в частоте прогрессии и при анализе суммированных данных [1].
   Более поздние рандомизированные исследования, охватывающие значительное число больных, также подтвердили положительное влияние адъювантной внутрипузырной химиотерапии на снижение частоты рецидивов поверхностного РМП, не выявили достоверных различий в частоте прогрессии опухоли и не отметили различий в отдаленных результатах лечения между больными, получавшими профилактическое лечение, и подвергнутыми только ТУР [2, 3].
   В ОНЦ РАМН также изучалась проблема снижения частоты рецидивов у больных поверхностным РМП. Для профилактической химиотерапии применяли тиотэф и адриамицин. Контрольную группу составили больные, подвергнутые только оперативному лечению.
   Было показано снижение частоты рецидивов у больных, получавших химиотерапию (61% по сравнению с 74% в контроле), но различие показателей статистически недостоверно. Дальнейший анализ выявил, что в группе химиотерапии имеется достоверное различие в частоте рецидивов у больных с впервые выявленным РМП и больных, поступивших в связи с рецидивной опухолью (39 и 74% соответственно) . Различались и сроки наступления рецидива (22 мес у первичных и 9 мес у повторных больных).
   Оценка результатов адъювантной химиотерапии отдельно у больных с впервые выявленным РМП и больных, получавших лечение по поводу рецидивного рака, показала, что адъювантная химиотерапия достоверно снижает частоту рецидивов лишь у первичных больных (39% в группе ХТ и 65% в контроле) и практически не влияет на течение заболевания у больных рецидивным РМП.
   Более эффективным химиопрепаратом в плане предотвращения рецидивов оказался тиотэф (частота рецидивов при применении тиотэфа, адриамицина и в контрольной группе - 52, 68 и 74% соответственно).
   Мы не выявили различий в частоте прогрессии опухоли, которая наблюдалась у 5,6% больных в группе получавших профилактическую ХТ и у 6,6% пациентов контрольной группы.
   Показано достоверное улучшение безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших адъювантную ХТ тиотэфом, по сравнению с контрольной группой. Различий в безрецидивной выживаемости между группами, получавшими тиотэф и адриамицин, а также адриамицин и контрольной группой, не получено.
   Таким образом, на основании данных литературы и собственного опыта можно заключить, что адъювантная внутрипузырная химиотерапия больных поверхностным РМП позволяет снизить частоту рецидивов и отодвинуть сроки их возникновения по сравнению с группой больных, получавших только хирургическое лечение. Эффективность ХТ выше у больных с впервые установленным диагнозом. Адъювантная химиотерапия не влияет на частоту прогрессии опухоли.

**Химиотерапия инвазивного РМП**

   При инвазивном РМП применяется системная полихимиотерапия, основными компонентами которой являются цисплатин и метотрексат. Наибольшее признание получили комбинации MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин) и CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин). Разработанные первоначально для лечения диссеминированного РМП эти схемы с успехом стали применять при местно-распространенном процессе в комбинации с оперативным лечением. Химиотерапия местно-распространенного инвазивного РМП может использоваться в нескольких вариантах: как предоперационная (неоадъювантная), в том числе в сочетании с лучевой терапией, и как послеоперационная (адъювантная).
   Перед неоадъювантной химиотерапией ставятся следующие задачи: во-первых, уменьшение размеров или стадии опухоли, что увеличивает абластичность операции и позволяет у отдельных больных сохранить функционирующий мочевой пузырь; во-вторых, воздействие на микрометастазы. Последнее касается, главным образом, группы больных с местной распространенностью опухоли, соответствующей Т3 - T4а, у которых велика вероятность наличия микрометастазов к началу лечения.
   К положительным качествам неоадъювантной химиотерапии относят следующие:
   1) В результате проведения неоадъювантной ХТ возникает возможность определения химиочувствительности опухоли in vivo. Это очень важный момент, так как он позволяет своевременно сориентироваться относительно дальнейшего лечения больного. В тех случаях, когда ХТ оказалась неэффективной, больному предлагается цистэктомия. Если же после проведения двух курсов лечения отмечается значительное уменьшение опухоли (более 50%), то может быть продолжена ХТ до полной регрессии или добавлена лучевая терапия.
   2) Предполагая, что "ответ" микрометастазов будет таким же, как и первичной опухоли, можно надеяться на улучшение результатов лечения. Раннее начало лечения микрометастазов повышает возможности ХТ, так как препараты воздействуют на малые объемы наиболее активной части клеток.
   Но особенно важно то, что нерезектабельная опухоль может быть переведена в резектабельную и при полной ее регрессии имеется возможность сохранить мочевой пузырь.
   Наряду с достоинствами неоадъювантная ХТ имеет и определенные недостатки:
   1) Не все больные нуждаются в химиотерапии по поводу микрометастазов. Прежде всего это относится к больным со стадиями заболевания Т2-Т3а. Вероятность наличия отдаленных метастазов у этой группы больных достаточно низка, а 5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет 60-70% и практически не улучшается при применении неоадъювантной ХТ. В то же время необходимо отметить, что используемая комбинированная ХТ достаточно токсична, наблюдаются и летальные исходы от осложнений лечения (по данным ОНЦ РАМН, в 1,4% случаев).
   2) При неэффективности неоадъювантной ХТ или неправильной интерпретации "ответа" опухоли на лечение упускается время для радикальной операции.
   Анализ литературных и собственных данных показывает, что частота полных регрессий опухоли при неоадъювантной ХТ составляет 10-47%, а суммарная эффективность доcтигает 80%. Эффективность неоадъювантной ХТ зависит от стадии заболевания. При опухолях, ограниченных стенкой мочевого пузыря, частота полных регрессий достигает 83%, а при поражениях, распространяющихся на паравезикальную клетчатку или переходящих на соседние структуры, не превышает 32% [4].
   Одним из основных вопросов, возникающих при проведении неоадъювантной ХТ инвазивного РМП, является оценка эффекта. Практически все авторы отмечают, что у ряда больных опухоль уменьшается в размерах, уменьшается стадия заболевания, но оценить истиную величину регрессии опухоли крайне сложно. Несмотря на применение самых современных методов исследования (КТ, МРТ) ошибка достигает 30-40%. По данным ОНЦ, у 75% больных с клинически полной регрессией опухоли, которым была произведена цистэктомия, гистологически находили опухолевые клетки в толще стенки мочевого пузыря. По данным литературы, у больных с клинически полной регрессией опухоли после химиотерапии частота рецидива РМП достигает 71%. Таким образом, достижение клинически полной регрессии не говорит об излечении больного.
   Учитывая несовершенство методов диагностики, большинство специалистов выполняют цистэктомию даже больным с клинически полной регрессией опухоли и лишь немногие оставляют подобных пациентов под наблюдением. Мочевой пузырь удается сохранить у 42,9-92% больных с клинически полной регрессией и у 16,7 - 35% всех пациентов, получавших неоадъювантную ХТ.
   Практически все авторы отмечают прогностическое значение неоадъювантной ХТ на отдаленные результаты лечения больных инвазивным РМП, т.е. выживаемость больных, достигших полной регрессии опухоли, значительно выше, чем пациентов с частичной регрессией или леченных без эффекта. По данным ОНЦ РАМН, 5-летняя выживаемость больных с клинически полной регрессией опухоли после неоадъювантной химиотерапии составила 86%, с частичной регрессией - 40%, а больных, лечение которых было неэффективным, - 16%.
   Высокая частота объективных регрессий опухоли в результате проведения неоадъювантной ХТ, уменьшение стадии заболевания, благоприятные отдаленные результаты, полученные исследователями в нерандомизированных исследованиях, привели к тому, что с применением неоадъювантной ХТ связывались надежды на значительное улучшение результатов лечения больных инвазивным РМП. Однако проведение крупных рандомизированных исследований показало, что выживаемость больных, подвергнутых ХТ и цистэктомии, сравнима с выживаемостью пациентов, которым была произведена только цистэктомия.
   Изучение литературных данных показывает, что единой точки зрения на целесообразность проведения неоадъювантной ХТ у больных инвазивным РМП до сих пор нет. Некоторые авторы полагают, что неоадъювантная химиотерапия улучшает результаты лечения больных инвазивным РМП по сравнению с только цистэктомией. Другие заключают, что неоадъювантная ХТ приблизительно на 15% улучшает результаты лечения РМП при стадиях Т3b-Т4 по сравнению с только цистэктомией и не влияет на выживаемость больных со стадиями Т2-Т3а.
   Ряд исследователей считает, что у тщательно отобранных больных со стадиями Т2-Т3а может быть сохранен мочевой пузырь. Наконец, существует точка зрения, что неоадъювантная ХТ не улучшает общей выживаемости и не позволяет сохранить мочевой пузырь у большинства больных. Этот подход лишь разделяет больных на пациентов с хорошим прогнозом (тех, кто достиг полной регрессии опухоли) и плохим прогнозом (леченные с частичным эффектом или без эффекта).
   На наш взгляд, применение неоадъювантной ХТ оправдано у больных инвазивным РМП, так как у "ответивших" на лечение уменьшаются размеры опухоли, подавляется наиболее актвная и злокачественная часть опухолевых клеток и тем самым создаются условия для улучшения результатов последующего оперативного лечения. У части пациентов уменьшение размеров опухоли позволяет выполнить им органосохраняющую операцию.
   Решение о проведении адъювантной химиотерапии принимается после выполнения радикальной операции, чаще всего - цистэктомии. Считается, что послеоперационную химиотерапию следует назначать в следующих случаях: 1) при гистологически подтвержденных метастазах в удаленных регионарных лимфатических узлах; 2) при опухолевой инфильтрации паравезикальной клетчатки; 3) при обнаружении опухолевых клеток в просвете лимфатических или кровеносных сосудов удаленной первичной опухоли. Т. е. показанием к проведению адъювантной химиотерапии служит большая вероятность развития рецидива заболевания. Используют те же схемы химиотерапии, что и для неоадъювантного лечения - MVAC и CMV.
   Преимуществом адъювантной химиотерапии является то, что она воздействует на предполагаемые микрометастазы; минимальный объем опухоли создает наиболее благоприятные условия для достижения положительного результата. Кроме того, химиотерапия проводится после операции, и в случае ее неэффективности не теряется время до радикального хирургического лечения, как это может быть при проведении неоадъювантной химиотерапии.
   Основным недостатком послеоперационной химиотерапии является отсутствие контроля за ее эффективностью, так как уже удалена опухоль, по реакции которой можно было бы судить о действенности лечения. Предполагается, что часть пациентов получает заведомо неэффективную терапию, которая может привести к нежелательным последствиям.
   Мнения об эффективности адъювантной химиотерапии различны. Многие авторы считают, что она позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в группе больных с высоким риском развития рецидива в среднем на 20-30%.
   В последнее время хорошие результаты получены при использовании химиолучевого лечения больных инвазивным РМП. Химиопрепараты используются как в виде монотерапии (цисплатин), так и в комбинациях (CMV и др.). Лечение применяется у больных, которым не показана цистэктомия или как неоадъювантная терапия перед цистэктомией. "Ответ" на химиолучевую терапию превышает 70%, а 5-летняя выживаемость больных, не подвергнутых цистэктомии, - 50%; причем выживаемость пациентов, "ответивших" на лечение, достигает 70%. Высокая частота полных регрессий позволяет рассчитывать на сохранение мочевого пузыря у значительного числа больных.

**Лечение диссеминированного РМП**

   В лечении диссеминированного РМП химиотерапии принадлежит ведущая роль. Наиболее часто используется комбинация MVAC. При ее применении общий ответ опухоли на лечение достигает 70-72% при частоте полных регрессий до 36%. Применение химиотерапии у больных диссеминированным раком позволяет добиться средней продолжительности жизни 12-13 мес, что вдвое больше, чем у нелеченных больных. К сожалению, лишь у незначительной части больных удается добиться длительного контроля за заболеванием. До 18% больных диссеминированным РМП, получавших химиотерапию MVAC, живут 4 года [5]. Основными токсическими проявлениями такого интенсивного режима, как MVAC, являются миелосупрессия и мукозиты. Ведутся поиски других эффективных комбинаций химиопрепаратов для лечения РМП. Высокая эффективность продемонстрирована при применении сочетания гемцитабина (гемзар) и цисплатина. При использовании данной комбинации в качестве терапии первой линии объективный эффект отмечен более чем в 70% наблюдений. Применение гемзара у больных, ранее получавших схему MVAC, было эффективным у 21 - 38% пациентов.
   Представляется перспективной комбинация доксетаксела с цисплатином. При диссеминированном уротелиальном раке суммарный эффект достигает 60% с частотой полных регрессий до 26%. При местно-распространенном раке РМП использование данной комбинации в качестве неоадъювантной терапии позволяет получить патологоанатомически полную регрессию опухоли более чем у 40% больных.
   Таким образом, лекарственная терапия нашла широкое применение при РМП. Если при локальном поражении мочевого пузыря химиотерапия в настоящее время не рассматривается как самостоятельный метод лечения и применяется как адъювантное или неоадъювантное дополнение к операции, то у больных диссеминированным раком она является основным методом лечения, позволяющим у ряда пациентов длительное время контролировать течение болезни.

**Литература:**

   1. Lamm DL. Anti-Cancer Drugs. 1992;3 (1):39-47.
   2. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH. et al. J.Urol. 1997;158(2):378-84.
   3. Tolley DA, Parmar MКB, Grigor KM. et al. J. Urol.- 1996;155 (4):1233-8.
   4. Srougi M, Simon S.D. J.Urol. 1994;151 (3):593-7.
   5. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Cancer. 1989;64:2448-58