

На правах рукописи



**ТИМОФЕЕВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**Обоснование регионарной химиотерапии в комбинированном лечении  
больных инвазивным раком мочевого пузыря**

Специальность: 14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2017

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:**

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор **Карелин Михаил Иванович**

**Официальные оппоненты:**

д.м.н., профессор **Аль-Шукри Сальман Хасунович**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой.

д.м.н., профессор **Новиков Андрей Иванович**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующий урологическим онкологическим отделением.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» октября 2017 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д.70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ и на сайте [www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/](http://www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

профессор

Мус Виктор Федорович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний мочевого тракта. В России среди всех злокачественных новообразований РМП занимает девятое место (2,7%), мужчины болеют значительно чаще, чем женщины (Матвеев Б.П., 2011; Чиссов В.И. и соавт., 2012; Аполихин О.И. и соавт., 2014). Немышечно-инвазивный РМП составляет 75% от общего числа больных РМП. Рецидивы заболевания встречаются у 50-80% больных, причем у трети из них заболевание прогрессирует в инвазивные и метастатические формы (Халмурзаев О.А. и соавт., 2012).

Современным подходом к терапии инвазивных форм РМП является комбинированное лечение, включающее хирургический метод, лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ). Отдаленные результаты органосохраняющего комбинированного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИ РМП) сопоставимы с результатами радикальной цистэктомии (Лопаткин Н.А. и соавт., 2004; Giorgio Arcangeli et al., 2015). Преимущество химиотерапии в комбинации с хирургическим лечением заключается в возможности воздействия не только на опухоль, но и пути регионарного и отдаленного метастазирования (Чернышев И.В. и соавт., 2008).

В последнее время изучается неоадьювантная химиотерапия РМП как в системном, так и в регионарном режимах. Используемые в настоящее время комбинированные схемы для системной химиотерапии (СХТ) в 15-25% сопровождаются осложнениями, связанными с метаболизмом химиотерапевтических препаратов. Внутриартериальная химиотерапия позволяет достичь аналогичного противоопухолевого эффекта при введении более низких доз препаратов (Русakov И.Г., 2001).

В ЦНИРРИ с 1985 г. применяется внутриартериальная ХТ в лечении опухолей различных локализаций (печень, поджелудочная железа и т.д.). С начала 90-х годов данная методика разрабатывается для лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. При местнораспространённых формах часто требуются многократные внутриартериальные инфузии (от 3 до 7 раз). В связи с этим была разработана методика «хронической» хирургической катетеризации внутренних подвздошных артерий, позволяющая длительно и многократно проводить инфузию химиотерапевтических препаратов (Фатале Е.Г., 1988; Карелин М.И., 1992).

В последнее время освоены методы чрескожной катетеризации крупных артериальных стволов брюшной полости с имплантацией в подкожную клетчатку артериальных портов (Генералов М.И., 2012). В связи с этим вновь возник интерес к возможности многократной

внутриартериальной химиотерапии при раке мочевого пузыря II-IV стадии, так как этот метод позволяет осуществлять введение химиотерапевтических препаратов через порт в условиях общего онкологического стационара, не прибегая к повторным ангиографическим исследованиям. Однако, не изучен уровень установки катетера для регионарной химиотерапии.

При сравнении эффективности наиболее часто применяемых схем системной ХТ в лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря: M-VAC и гемцитабин + цисплатин (GP) установлено отсутствие преимущества какой либо из схем, однако, использование гемцитабина с цисплатином сопровождается значительно меньшими побочными эффектами (Maase H. et al., 2000; Исаева С.Н. и соавт., 2012; Raghavan D. et al., 2012).

По данным зарубежных (Kornmann M. et al., 2000) и отечественных авторов (Павловский А.В. и соавт., 2008) гемцитабин успешно использовался при внутриартериальном введении для лечения метастазов колоректального рака в печень, рака поджелудочной железы, не смотря на отсутствие в официально принятом режиме дозирования внутри-артериального пути введения. В отечественной литературе нет данных о регионарной ХТ инвазивного рака мочевого пузыря по схеме GP. Не изучена эффективность и переносимость системно-регионарного и внутриартериального введения гемцитабина в сочетании с цисплатином. Не сформулированы показания и противопоказания к проведению внутриартериальной ХТ по данной схеме у больных с инвазивными формами рака мочевого пузыря. Таким образом, весьма актуальным представляется изучение применения системно-регионарной химиотерапии в составе комбинированного лечения больных МИРМП и оценка эффективности и переносимости данной схемы в сравнении с системным введением.

### **Цель и задачи исследования**

Цель работы - обоснование комбинированного лечения больных инвазивными формами рака мочевого пузыря II-IV стадии путём применения системно-регионарной химиотерапии по схеме: гемцитабин + цисплатин.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Оценена частота развития осложнений, связанных со способами и режимами проведения различных схем химиотерапии.
2. Проведен сравнительный анализ длительности периода до прогрессирования после проведения различных схем химиотерапии в составе комбинированного лечения.
3. Проведена сравнительная оценка ближайших результатов при введении гемцитабина в сочетании с цисплатином при системном и системно-регионарном пути введения и с введением цисплатина в регионарном режиме.

4. Оценена и сопоставлена общая выживаемость больных в зависимости от способа введения химиотерапевтических препаратов.
5. Проведен анализ показателей ближайших результатов и общей выживаемости больных, получивших в составе комбинированного лечения системно-регионарную химиотерапию, с учетом уровня установки артериального катетера.

### **Научная новизна исследования**

Впервые для лечения инвазивных форм РМП в составе комбинированного лечения использована регионарная химиотерапия по схеме GP. Определена эффективность и переносимость данной схемы. Впервые установлено значение селективной катетеризации питающих опухоль артерий.

### **Практическая значимость**

Установлено, что регионарная химиотерапия по схеме GP в составе комбинированного лечения инвазивных форм РМП является безопасным методом.

Повышена эффективность внутриартериальной химиотерапии по данной схеме путем селективной катетеризации пузырных ветвей ВПА и длительной инфузии химиотерапевтических препаратов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- 1) Внутриартериальное введение препаратов гемцитабина и цисплатина не вызывает выраженную гематологическую токсичность и является безопасным методом лечения.
- 2) Проведение внутриартериальной химиотерапии по схеме GP в составе комбинированного лечения больных инвазивными формами РМП, усиливает противоопухолевое воздействие и улучшает показатели выживаемости этих пациентов.

### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Работа проводилась в рамках основных плановых научно-исследовательских тем центра. По материалам исследования опубликованы статьи и сделаны доклады на съездах, научных обществах - на конференции молодых учёных (СПб, 2005 г.), на съезде онкологов и радиологов СНГ

(Баку, 2005), на Российской научно-практической конференции, посвященной диагностике и современным принципам лечения опухолей нижних мочевых путей (Москва, 2005 г.), на 888 заседании урологического общества им. С.П. Фёдорова (СПб, 2006 г.), на VIII Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2013), на Российской научно-практической конференции, посвященной хирургическому и лекарственному лечению рака мочевого пузыря (Санкт-Петербург, 2014).

По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ, в том числе 2 статьи и 10 публикаций в сборниках научных работ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, сравнительный анализ полученных результатов, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 19 рисунков и 30 таблиц. Список использованной литературы включает 45 публикации отечественных и 105 публикаций зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В работе представлен анализ результатов лечения 100 больных МИ РМП, находившихся в клинике ФГБУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий на отделении интервенционной и оперативной урологии и отделении новых технологий лучевой терапии органов малого таза и брюшинного пространства (ОЛТЗОМТ и ЗП) в период с 1985 по 2007 год.

Среди 100 больных было 77 мужчин (77%), женщин - 23 (23%). Возраст пациентов составил в среднем  $63,4 \pm 8,8$  года. Средний возраст мужчин составил  $63,4 \pm 8,7$  лет, женщин -  $63,5 \pm 8,8$  года.

Во всех наблюдениях диагноз был подтвержден данными морфологического исследования. Материал для морфологического исследования получали при биопсии опухоли, выполнявшейся в ходе цистоскопии - до начала специфической терапии. Во всех наблюдениях был установлен переходноклеточный рак. У всех больных был установлен диагноз МИ РМП.

В соответствии с задачами исследования все больные разделены на три группы. Были сформированы две контрольные группы по 34 пациента.

Первая группа состояла из 34 больных, получивших только цисплатин в регионарном режиме и проходивших лечение в ЦНИРРИ с 1985 по 2001 год (ретроспективные данные). Во вторую группу включено 34 пациента, получивших СХТ по схеме GP. Основную группу составили 32 пациента, которым проводилась системно-регионарная химиотерапия (СРХТ) по схеме GP с двухчасовой инфузией гемцитабина. Отбор больных во вторую контрольную и исследовательскую группу осуществлялся простой рандомизацией.

Большинство больных поступали на лечение в удовлетворительном состоянии с жалобами на примесь крови в моче и боли внизу живота. При поступлении в клинику больные подвергались стандартному клинико-лабораторному обследованию. В процессе обследования устанавливали стадию заболевания с оценкой локальной распространенности опухоли (T), состояния регионарных лимфатических узлов (N), наличия отдаленных метастазов опухоли (M). Диагностические исследования проводились в соответствии с протоколом.

Стадирование заболевания производили в соответствии классификацией TNM (6 издание) до начала лечения. В исследование не включались больные с поражением регионарных лимфатических узлов и с наличием отдаленных метастазов.

По степени распространенности опухоли все больные внутри групп распределились следующим образом: в группе СХТ инвазия в мышечный слой (T2a-T2b) установлена у 22 (64,7%) больных, прорастание всей стенки мочевого пузыря (T3a-T3b) – у 6 (17,7%) пациентов, и распространение на соседние органы (T4a-T4b) – у 6 (17,7%) человек. В группе СРХТ категория T2a-T2b установлена у 20 (62,6%) пациентом, T3a-T3b – 5 (15,6%) больным, и T4a-T4b – 7 (21,8%) больным. В группе РХТ с T2a-T2b наблюдалось 20 (58,8%) человек, с T3a-T3b – 8 (23,6%) пациентов, и с T4a-T4b – 6 (17,6%) больных. Различия в группах были недостоверны ( $p > 0,05$ ).

На момент обследования все больные имели компенсированную стадию сопутствующих заболеваний и находились в ремиссии.

Все пациенты, включенные в исследование, получили раннее различные виды комбинированного лечения.

Контрольные и исследовательская группы были сформированы из пациентов, ранее получавших хирургическое лечение, ХТ и ЛТ как самостоятельные методы, либо в сочетании друг с другом в составе комбинированного лечения. Характер и последовательность использованных у больных видов лечения учитывали при анализе результатов.

Всем больным перед началом внутриартериальной химиотерапии выполнялась катетеризация ВПА.

Процедуру осуществляли в рентгеноперационной, оснащенной ангиографическим комплексом «Angiostar» (Siemens, Германия), применяя контралатеральную установку катетеров через доступ из обеих бедренных артерий. Установка артериальных катетеров состояла из следующих этапов:

1. **Диагностическая ангиография.** Под местной анестезией выполнялась катетеризация правой бедренной артерии по методике Сельдингера. Катетер Pigtail 5F (Cook, США) (1F = 1,3 мм) устанавливали над бифуркацией аорты и выполняли тазовую артериографию (рис. 1).

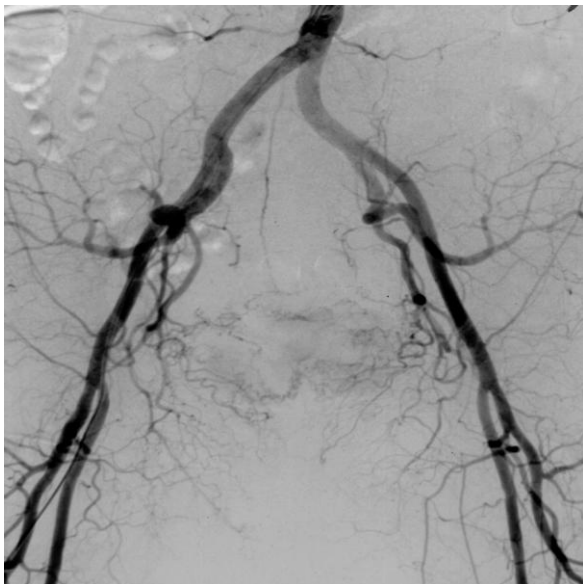


Рис. 1. Тазовая артериограмма больного раком мочевого пузыря. Неселективная ангиограмма сосудов малого таза, выполняемая из бифуркации аорты.

Затем производили замену катетера на CobraC2 5F (Cordis, США), производили катетеризацию и селективную ангиографию левой внутренней подвздошной артерии (рис. 2)

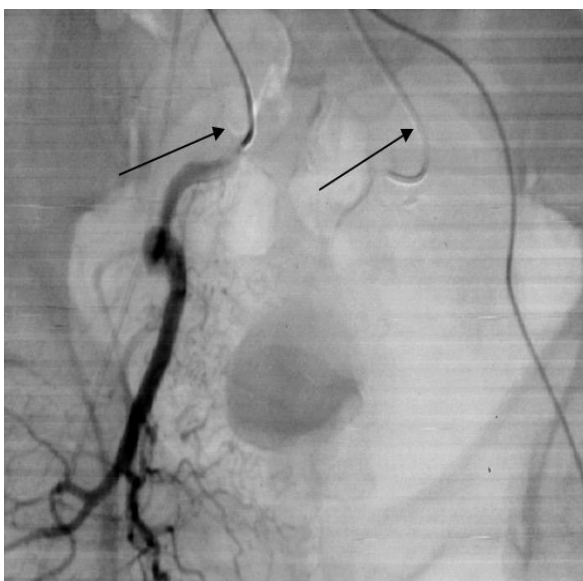


Рис. 2. Тазовая артериограмма больного раком мочевого пузыря. Катетеризация правой и левой внутренних подвздошных артерий для РХТ.

2. **Перераспределительная эмболизация ветвей ВПА.** С целью исключения нецелевого попадания химиопрепаратов выполняли последовательную



катетеризацию левой верхней ягодичной, левой нижней ягодичной и левой запирающей артерий, осуществляя их окклюзию металлическими спиралями (рис. 3).

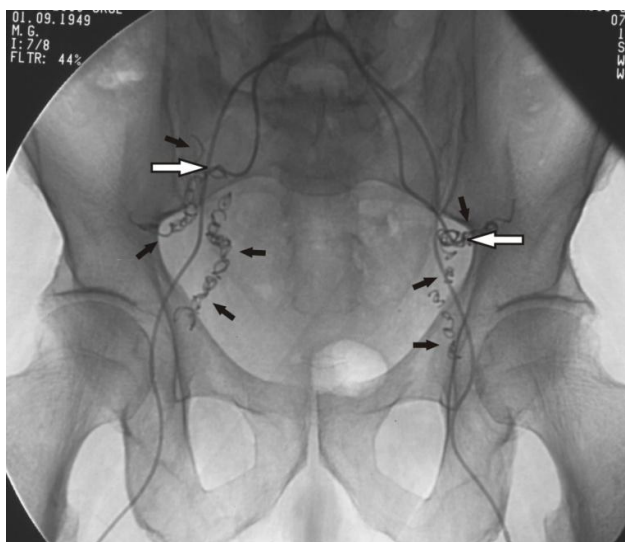


Рис. 3. Рентгенограмма таза. Определяются металлические спирали, окклюзирующие ветви ВПА (черные стрелки). Катетеры установлены на уровне отхождения мочепузырных артерий (белые стрелки).

**3. Установка постоянного катетера.** Замену диагностического катетера на постоянный производили на проводнике StorqSuperSoft (Cordis, США), и устанавливали в пузырных артериях или стволе ВПА. С целью контроля положения катетера выполняли контрольную ангиографию.

Далее осуществляли катетеризацию левой бедренной артерии по методике Сельдингера с использованием вышеописанного алгоритма.

Интраартериальное введение гемцитабина всем больным в группе СРХТ осуществляли с помощью электронного инфузомата «В/Braun».

В специальном шприце для инфузомата объемом 50 мл, в изотоническом растворе NaCl 0,9%, разводили гемцитабин в дозе из расчета  $1\text{г}/\text{м}^2$  и, установив на аппарате скорость введения 50 мл/ч, подсоединяли к дистальному концу правого артериального катетера. В течение часа производилась химиоинфузия под наблюдением среднего медицинского персонала или лечащего врача с измерением АД, пульса и оценкой жалоб. После окончания введения справа все те же манипуляции проводились слева. Таким образом, гемцитабин вводили в течение 2 часов.

Введение цисплатина также осуществляли внутриаартериально в первый день с предварительной прегидратацией. После установки внутриаартериальных катетеров больному в течение 1 часа внутривенно вводился р-р Глюкозы 5% - 1000 мл. Далее, внутривенно вводили антиэметические препараты, разведя их в 500 мл физиологического раствора. Химиоинфузия цисплатина в дозе из расчета  $75\text{ мг}/\text{м}^2$  осуществлялась следующим этапом в течение 90 минут в правый и левый внутриаартериальный катетер с помощью инфузионной электрической помпы.

У больных основной группы проведено 40 циклов внутриартериальной химиотерапии по схеме GP. У 24 пациентов введение химиопрепаратов было однократным, у 8 – повторным (по 2 цикла). Показанием для повторного введения являлось отсутствие прогрессирования заболевания и отсутствие гематологической и гастроинтестинальной токсичности степени II и более.

С учетом выбранной схемы лечения использовали следующие методики введения химиопрепаратов в контрольных и исследовательской группах:

- В группе СРХТ проведение химиотерапии по схеме GP осуществлялось следующим образом: в первые сутки больным через артериальные катетеры вводился гемцитабин и цисплатин. После химиоинфузии артериальные катетеры удалялись, и на 8 и 15 сутки системно вводился только гемцитабин.
- В группе СХТ введение гемцитабина и цисплатина осуществлялось в первый день системно, и в 8 и 15 дни только гемцитабин - тоже системно.
- В группе РХТ вводился только цисплатин в первый день цикла.

Количество циклов химиотерапии в трех исследовательских группах колебалось от одного до трех и определялось тяжестью состояния пациентов, индивидуальной переносимостью и выраженностью побочных явлений после каждого введения.

Лекарственную противоопухолевую терапию в группах СХТ и СРХТ проводили, руководствуясь одной и той же схемой введения препаратов, и одинаковыми принципами расчета дозы. Гемцитабин в дозе  $1\text{г}/\text{м}^2$  в 1, 8 и 15 день цикла, цисплатин в дозе  $75\text{ мг}/\text{м}^2$  в 1 день. Площадь поверхности тела пациента вычисляли при помощи номограммы, с учетом роста и веса больного. Расчет дозы препаратов выполнялся согласно общепринятым рекомендациям (Бычков М.Б. 2002).

Больным в группе РХТ вводился только цисплатин и доза препарата рассчитывалась также относительно площади поверхности тела.

Ближайшие результаты оценивали через четыре недели после начала химиотерапии. В качестве критериев эффективности учитывались следующие показатели: частичный ответ – уменьшение количества или объема всех опухолей на 50% и более, стабилизация – отсутствие изменений или уменьшение количества, или объема экзофитных компонентов опухоли менее, чем на 50%, прогрессирование – увеличение количества или объема опухолей на 25% и более. Данные результатов обследований в группе РХТ были ретроспективными, и метод УЗИ был на тот момент единственным доступным. В связи с чем, для более корректного сравнения результатов лечения в группах, результаты КТ и МРТ не учитывались.

После каждого цикла ХТ всем больным выполняли контрольное УЗИ с подсчетом числа опухолей и измерением их объёма. Полученные результаты сравнивали с исходными данными. Двадцати пяти больным (25%) проводилась ТУР цистоскопия под наркозом, во время которой также оценивались количество и размеры опухолей, их внешний вид,

кровоточивость. Кроме того, выполнялось гистологическое исследование полученного биопсийного материала.

Отдаленные результаты оценивали по продолжительности периода до прогрессирования, общей выживаемости, а также по критериям переносимости лечения, спектру и тяжести побочных реакций и осложнений.

Гематологическую токсичность во всех группах больных оценивали после каждого введения согласно шкале токсичности CAE-NCI.

Оценка побочных эффектов проводимой химиотерапии проводилась с учетом способа введения препаратов. В контрольных и исследуемой группах были оценены следующие виды токсичности:

- гематологическая (I-IV степень) в виде лейкопении, анемии и тромбоцитопении;
- гастроинтестинальная (I-III степень) в виде тошноты, рвоты, боли в животе и диареи;
- гриппоподобный синдром (I-II степень) в виде лихорадки в отсутствии инфекции;

Оценку показателей периферической крови производили перед каждым введением цитостатических лекарственных средств. Снижение уровня нейтрофилов, лейкоцитов и тромбоцитов являлось дозолимитирующим осложнением. При выраженной гранулоцитопении и тромбоцитопении (III-IV ст.) проводили снижение дозы препарата или отсрочку его введения в соответствии с рекомендациями CAE-NCI.

Также оценивали уровень гемоглобина, гематокрит и содержание эритроцитов в периферической крови. Однако изменения этих показателей встречались реже и не влияли на продолжение лечения.

Из других видов токсичности были отмечены кожные осложнения в виде алопеции I-II степени, слабая или умеренная сухость кожи.

Все количественные данные были подвергнуты статистической обработке. Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартное отклонение. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовали t-критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи качественных признаков применяли метод построения таблиц сопряженности (критерий Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера при ожидаемой частоте признака меньше 5). Оценка меры линейной связи между случайными величинами выполнялась с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Основным критерием оценки в исследовательской работе являлась выживаемость больных РМП. Для анализа выживаемости больных использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера, для ее сравнения – log-rank тест.

Для статистической обработки во всех случаях использовали стандартный пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 for WINDOWS и EXCEL, руководствуясь рекомендациями В.П. Боровикова.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе регионального введения цитотоксических препаратов реализуется так называемый «эффект первого прохождения». При этом концентрация противоопухолевого лекарственного средства в опухоли в несколько раз превышает концентрацию препарата в общем кровотоке. Это приводит к снижению системной токсичности, как минимум, без снижения противоопухолевого эффекта.

Сравнительная оценка проявлений системной токсичности при внутриартериальном введении гемцитабина в комбинации с цисплатином и их системного введения являлась одной из задач нашего исследования. В спектре токсичности преобладали явления, связанные с реакциями со стороны ЖКТ и кроветворной системы.

Гематологическая токсичность проявлялась как лейкопенией, так и анемией, и тромбоцитопенией (табл. 1, 2, 3).

Таблица 1 - Развитие анемии на VII день цикла химиотерапии при разных схемах лечения

| Группа | Показатель крови | Степень токсичности       |                 |                 |
|--------|------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
|        |                  | I                         | II              | III             |
| СХТ    | Гемоглобин       | 7(20,6%)                  | 3(8,8%)         | 1(2,9%)         |
| СРХТ   | Гемоглобин       | 1(3,1%)                   | 0               | 1(3,1%)         |
| РХТ    | Гемоглобин       | 1(2,9%)                   | 2(5,8%)         | 0               |
|        | $P^*$            | $0,03^{a,b}$<br>$>0,05^c$ | $>0,05^{a,b,c}$ | $>0,05^{a,b,c}$ |

\* точный критерий Фишера

*a* – уровень значимости для групп СХТ и СРХТ

*b* – уровень значимости для групп СХТ и РХТ

*c* – уровень значимости для групп СРХТ и РХТ

Таблица 2 - Развитие лейкопении на VII день цикла химиотерапии при разных схемах лечения

| Группа | Показатель крови | Степень токсичности                       |                        |                        |
|--------|------------------|---|------------------------|------------------------|
|        |                  | I   | II                     | III                    |
| СХТ    | Лейкоциты        | 9(26,4%)                                  | 0                      | 0                      |
| СРХТ   | Лейкоциты        | 4(12,5%)                                  | 0                      | 1(3,1%)                |
| РХТ    | Лейкоциты        | 2(5,8%)                                   | 2(5,8%)                | 0                      |
| P*     |                  | >0,05 <sup>a,c</sup><br>0,02 <sup>b</sup> | >0,05 <sup>a,b,c</sup> | >0,05 <sup>a,b,c</sup> |

\* точный критерий Фишера

a – уровень значимости для групп СХТ и СРХТ

b – уровень значимости для групп СХТ и РХТ

c – уровень значимости для групп СРХТ и РХТ

Таблица 3 - Развитие тромбоцитопении на VII день цикла химиотерапии при разных схемах лечения

| Группа | Показатель крови | Степень токсичности                       |   |   |
|--------|------------------|---|---|---|
|        |                  | I   | II  | III                                       |
| СХТ    | Тромбоциты       | 10(29,4%)                                 | 1(2,9%)                                   | 0   |
| СРХТ   | Тромбоциты       | 5(15,6%)                                  | 4(12,5%)                                  | 5(15,6%)                                  |
| РХТ    | Тромбоциты       | 3(8,7%)                                   | 0   | 0   |
| p*     |                  | >0,05 <sup>a,c</sup><br>0,03 <sup>b</sup> | >0,05 <sup>a,b</sup><br>0,05 <sup>c</sup> | 0,02 <sup>a,c</sup><br>>0,05 <sup>b</sup> |

\* точный критерий Фишера

a – уровень значимости для групп СХТ и СРХТ

b – уровень значимости для групп СХТ и РХТ

c – уровень значимости для групп СРХТ и РХТ

Анализ полученных данных показал, что основным проявлением гематологической токсичности на VII сутки химиотерапии (перед вторым введением для групп СХТ и СРХТ) была тромбоцитопения. Так, в группе СХТ тромбоцитопения зафиксирована у 11 (32,3%) больных, в группе СРХТ – у 14 (43,7%) пациентов, а в группе РХТ – у 3 (8,7%) человек ( $p < 0,05$ ). Тромбоцитопения III степени на VII сутки проведения СРХТ зафиксирована у 15,6% больных, тогда как в других группах данное осложнение не наблюдалось. Лейкопения в группах пациентов, получивших в составе химиотерапии гемцитабин, отмечена у 9 (26,4%) больных с СХТ и у 5 (15,6%) пациентов с СРХТ, а в группе монокимиотерапии данное

осложнение было у 3 (8,7%) человек ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Анемия зафиксирована у 11 (32,3%) человек в группе СХТ, в группах СРХТ и РХТ – у 2 (6,2%) и 3 (8,7%) больных соответственно. Объяснением этого явления может быть снижение концентрации противоопухолевых препаратов в системном кровотоке, поскольку внутриартериальное регионарное введение приводит к временному «депонированию» цитостатических препаратов в ткани опухоли («эффект первого прохождения»). В дальнейшем различия между подгруппами сглаживаются, поскольку «депонированный» в опухоли препарат постепенно поступает в системный кровоток.

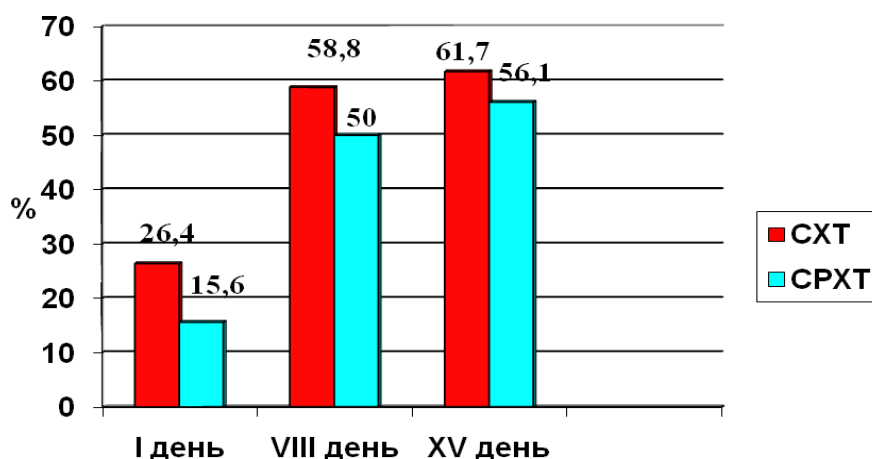


Рис. 4 Частота развития лейкопении в группах больных РМП, получивших химиотерапию по схеме GP.

Выраженность гастроинтестинальной токсичности в трех группах больных представлена в табл. 4.

Таблица 4 - Гастроинтестинальная токсичность в подгруппах больных РМП с учетом схемы лечения

| Группа | Степень токсичности |                 |            |                           |     |       |                       |
|--------|---------------------|-----------------|------------|---------------------------|-----|-------|-----------------------|
|        | I                   | Р               | II         | Р                         | III | Р     |                       |
| СХТ    | 8 (23,4%)           | $>0,05^{a,b,c}$ | 3 (8,7%)   | $>0,05^{a,c}$<br>$0,03^b$ | 0   | (0,0) | $>0,05^a, 0,03^{b,c}$ |
| СРХТ   | 5 (15,6%)           |                 | 8 (25%)    |                           | 0   | (0,0) |                       |
| РХТ    | 6 (17,8%)           |                 | 10 (29,4%) |                           | 5   | 14,7  |                       |

*a* – уровень значимости для групп СХТ и СРХТ

*b* – уровень значимости для групп СХТ и РХТ

*c* – уровень значимости для групп СРХТ и РХТ

Осложнения со стороны ЖКТ развились у 11 (32,1%) больных в группе СХТ, у 13 (40,6%) пациентов в группе СРХТ и у 21 (61,9%) – в группе РХТ. Тяжелая, III степень токсичности отмечена только в группе РХТ у 5 (14,7%) больных. Осложнения со стороны ЖКТ в группах СХТ и СРХТ не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Высокая токсичность в группе РХТ может

быть объяснена тем, что большая часть этих пациентов проходила лечение с 1985 по 1995г, когда еще не было достаточно эффективных антиэметических препаратов.

Анализ ближайших результатов лечения больных РМП, выявил отсутствие полного ответа на проводимую терапию во всех группах.

Сопоставление полученных данных позволило установить, что частичный ответ в группе СРХТ встречался чаще, чем в группе РХТ ( $p=0,01$ ) (табл. 5).

Таблица 5 - Ближайшие результаты лечения больных в зависимости от проведенной химиотерапии

| Группа<br>Ответ    | СХТ<br>(n=34) | РХТ<br>(n=34) | СРХТ<br>(n=32) | P                         |
|--------------------|---------------|---------------|----------------|---------------------------|
| Частичный<br>ответ | 19 (55,9%)    | 14 (41,2%)    | 23 (71,8%)     | $>0,05^{a,b}$<br>$0,01^c$ |
| Стабилизация       | 7 (20,6%)     | 14 (41,2%)    | 6 (18,7%)      | $>0,05^{a,b,c}$           |
| Прогрессирование   | 8 (23,5%)     | 6 (17,6%)     | 3 (9,3%)       | $>0,05^{a,b,c}$           |

*a* – уровень значимости для групп СХТ и РХ; *b* – уровень значимости для групп СХТ и СРХТ; *c* – уровень значимости для групп РХТ и СРХТ

Шестьдесят шесть пациентов в составе лекарственного противоопухолевого лечения получали гемцитабин, 34 – только цисплатин.

Нами также были оценены ближайшие результаты терапии в этих подгруппах. У пациентов, получивших гемцитабин, частичный ответ зафиксирован в 43 (65,2%) случаях, а у больных, получивших только цисплатин, частичный ответ отмечен у 14 (41,2%) пациентов. Данное различие является статистически достоверным ( $p=0,02$ ). Прогрессирование в группе GP отмечено у 13,6% больных и 17,6% - в группе монохимиотерапии (табл. 6).

Таблица 6 - Эффективность схем ХТ с учетом схемы лечения (с включением гемцитабина или без него)

| Ближайший<br>результат | Химиотерапия с<br>гемцитабином | Химиотерапия<br>без<br>гемцитабина | P*      |
|------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------|
| Частичный ответ        | 43 (65,2%)                     | 14 (41,2%)                         | 0,02    |
| Стабилизация           | 14 (21,2%)                     | 14 (41,2%)                         | 0,04    |
| Прогрессирование       | 9 (13,6%)                      | 6 (17,6%)                          | $>0,05$ |
| Всего                  | 66 (100%)                      | 34 (100%)                          |         |

\* Хи-квадрат Пирсона

Также были сопоставлены ближайшие результаты лечения больных в группе СРХТ, получавших регионарную химиотерапию с учетом от уровня установки артериальных катетеров (Таб. 7). Результаты лечения пациентов, которым выполнялась селективная катетеризация передних порций ВПА, оказались лучше. Частичный ответ у этих пациентов был отмечен в 50% случаев, а при катетеризации ствола ВПА – лишь у 21,8% больных. Определена прямая зависимость результатов лечения от уровня установки артериальных катетеров ( $p=0,005$ ).

Таблица 7 - Результаты лечения в группе СРХТ (n=32) с учетом уровня установки артериального катетера

| Уровень установки катетера | Кол-во человек |      | Ближайшие результаты |      |              |      |                  |     | Время до прогрессирования (мес.) | Продолжительность жизни (мес.) |
|----------------------------|----------------|------|----------------------|------|--------------|------|------------------|-----|----------------------------------|--------------------------------|
|                            |                |      | Частичный ответ      |      | Стабилизация |      | Прогрессирование |     |                                  |                                |
|                            | n              | %    | n                    | %    | n            | %    | n                | %   |                                  |                                |
| Ствол ВПА                  | 15             | 46,9 | 7                    | 21,8 | 5            | 15,6 | 3                | 9,3 | 25,3<br>± 4,6                    | 40,6<br>± 4,3                  |
| Передние порции ВПА        | 17             | 53,1 | 16                   | 50   | 1            | 3,1  | 0                | 0   | 29,3<br>± 4,1                    | 58,2<br>± 6,4                  |
| P                          |                |      | 0,004*               |      | >0,05*       |      | >0,05*           |     | >0,05**                          | <0,05**                        |

\* точный критерий Фишера      \*\* t критерий Стьюдента

Наибольшая продолжительность периода до прогрессирования достигнута в группе СРХТ, и, в среднем, она составила  $27,3 \pm 3,04$  мес. В группах СХТ и РХТ этот показатель оказался достоверно ниже -  $19,3 \pm 4,08$  мес. и  $9,7 \pm 2,03$  мес, соответственно ( $p=0,0001$ ).

Общая пятилетняя выживаемость больных, получивших в составе схемы химиотерапии гемцитабин, составила около 19%, что было достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем в группе больных, получивших только цисплатин - 2,9%. Сравнение пятилетней выживаемости в группах СХТ и СРХТ не выявило достоверных различий. Трехлетняя выживаемость в группе СХТ составила 42%, в группе СРХТ – 87% и в группе РХТ – 22%. Таким образом, по сравнению с системным использованием, внутриаартериальное введение гемцитабина сопровождалось повышением 3-летней выживаемости в 2 раза, а по сравнению с монокимиотерапией цисплатином – в 4 раза ( $p \logrank=0,00065$ ) (рис. 5).



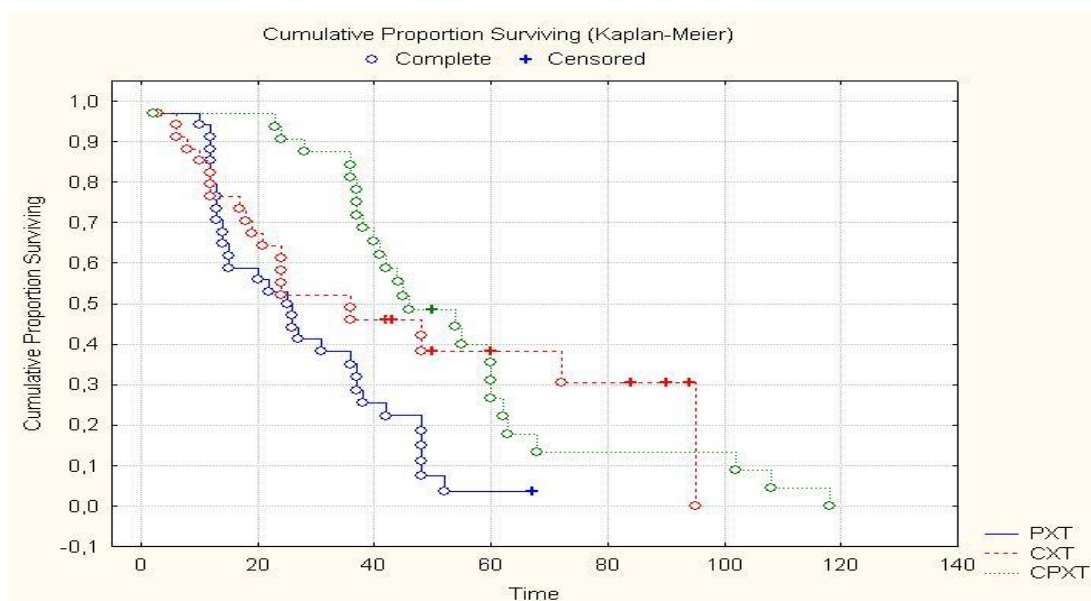


Рис. 5. Общая выживаемость больных инвазивными формами РМП, получавших ХТ в разных режимах (кривые Каплан-Мейера).

Проведение СРХТ позволяет увеличить число частичных ответов и стабилизации процесса, а также повысить общую выживаемость больных в сравнении с другими схемами ХТ.

Таким образом, подводя итог вышеизложенного, применение СРХТ по схеме GP у больных МИ РМП в рамках комбинированного лечения является высокоэффективным и относительно безопасным методом лечения, способствует улучшению отдаленных результатов и уменьшению системной токсичности химиотерапевтических препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости гастроинтестинальных осложнений в группах СХТ и СРХТ не имела достоверных отличий и составляла 32% и 40%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Системная химиотерапия рака мочевого пузыря по схеме GP обладает выраженной гематологической токсичностью: анемия, лейкопения и тромбоцитопения встречались достоверно чаще, чем в группе РХТ ( $p < 0,05$ ). Лейкопения в группе СХТ не имела статистически значимых различий с группой СРХТ ( $p > 0,05$ ). Частота встречаемости тромбоцитопении тяжелой степени в группе СРХТ была выше, чем в группах СХТ и РХТ ( $p = 0,02$ ).
2. Длительность периода до наступления прогрессирования рака мочевого пузыря в группе СРХТ составила  $27,3 \pm 3,1$  месяцев и была достоверно выше по сравнению с группой СХТ ( $19,3 \pm 4,08$  месяцев), и группой, в которой проводилась регионарная химиотерапия цисплатином ( $9,7 \pm 2,1$  месяцев). Время до прогрессирования заболевания у больных,

которые получали в составе химиотерапии гемцитабин, было достоверно выше ( $p=0,0001$ ), чем у пациентов в группе РХТ.

3. Проведение в составе комбинированного лечения системно-регионарной химиотерапии по схеме GP позволяет добиться лучших ближайших результатов, по сравнению с системной химиотерапией по схеме GP и регионарной химиотерапией только цисплатином. Частичный ответ при системно-регионарной химиотерапии отмечен у 72%, тогда как в контрольных группах у 56% и 42%, соответственно. Добавление в схему химиотерапии гемцитабина позволяет добиться частичного ответа в три раза чаще (43%), чем при проведении монокимиотерапии цисплатином (14%), ( $p=0,01$ ).

4. При проведении системно-регионарной химиотерапии по схеме GP в сочетании с операцией и химиолучевой терапией общая трехлетняя выживаемость больных достоверно выше (87%), чем при системном введении (42%) и при монокимиотерапии цисплатином (22%), ( $p<0,05$ ).

5. Селективная внутриартериальная химиотерапия рака мочевого пузыря по схеме GP позволяет улучшить результаты лечения. Так при катетеризации мочепузырных ветвей ВПА частичный ответ отмечен у 16(50%) больных, что, достоверно выше, чем при катетеризации ствола ВПА – у 7(21,8%) больных ( $p=0,004$ ). Продолжительность периода до прогрессирования рака мочевого пузыря, у больных, получивших системно-регионарную химиотерапию по схеме GP достоверно выше при селективной катетеризации, чем при катетеризации ствола ВПА ( $40,6\pm 4,3$  мес), и составила  $58,2\pm 6,3$  мес ( $p<0,005$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для улучшения результатов комбинированного лечения больных МИ РМП целесообразно:

1. В качестве первой линии химиотерапии в составе комбинированного лечения проводить СРХТ по схеме GP из расчета: гемцитабин  $1000 \text{ мг/м}^2$  на одно введение, цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$ .
2. Для уменьшения нецелевого использования химиотерапевтических препаратов при внутриартериальном введении цисплатина и гемцитабина, необходимо выполнять селективную катетеризацию мочепузырных артерий.
3. При невозможности селективной катетеризации выполняется перераспределительная эмболизация верхних, нижних и запирающих артерий, оставляя катетер на уровне отхождения мочепузырных ветвей.
4. Регионарную химиоинфузию необходимо проводить не менее двух часов, основываясь на фармакодинамике гемцитабина.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Тимофеев Д.А.**, Арюпина Е.А., Шачинов Е.Г., Лисицын И.Ю. Первые результаты внутриартериального введения препарата гемцитабин у больных с инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы Российской онкологической конференции «Методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний», СПб, сентябрь, 2005г., С 59-60.
2. **Тимофеев Д.А.**, Арюпина Е.А. Применение препарата гемцитабин (внутри-Артериально) у больных с инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы Российской конференции «Актуальные вопросы урологии. Заболевания предстательной железы. Новые технологии в урологии», г. Уфа, 2005 г., С 260.
3. **Тимофеев Д.А.**, Арюпина Е.А. Применение препарата гемцитабин (внутри-артериально) у больных с инвазивным раком мочевого пузыря. Материалы Российской конференции молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей», СПб, 15-16 июня 2005 г., С 34-35.
4. **Тимофеев Д.А.**, Арюпина Е.А., Балахнин П.В., Генералов М.И., Лисицын И.Ю. Современная методика проведения внутриартериальной химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III международной конференции «Малоинвазивные методы диагностики и лечения в современной урологии», СПб, 2-3 марта 2006 г., С 104-105.
5. **Тимофеев Д.А.**, Михайличенко В.В., Арюпина Е.А., Балахнин П.В., Генералов М.И., Лисицын И.Ю. Современная методика проведения внутриартериальной химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря. Материалы международной XIV научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии», Украина г. Харьков, 25-26 мая 2006г., С 186-187.
6. **Тимофеев Д.А.**, Генералов М.И., Балахнин П.В., Карелин М.И., Белов А.Д., Маслюкова Е.А., Харитонов М.В. Современная методика проведения внутриартериальной химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда, 28 сентября-01 октября 2006 г., г. Баку. - С. 308.
7. **Тимофеев Д.А.**, Балахнин П.В., Генералов М.И., Белов А.Д., Харитонов М.В., Маслюкова Е.А. Методика проведения повторной внутриартериальной химиотерапии больных с инвазивными формами рака мочевого пузыря. Клиническое наблюдение. Материалы VII Всероссийского научного форума «Радиология 2006», Москва, 25-28 апреля 2006 г., С 235-236.
8. **Тимофеев Д.А.**, Генералов М.И., Балахнин П.В., Белов А.Д., Школьник М.И., Суворова Ю.В., Карелин М.И., Таразов П.Г. Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей

**комбинированного лечения рака мочевого пузыря // Онкоурология. 2009. Т. – 3. С. 74–78.**

**9. Тимофеев Д.А., Одинцова М.В., Карелин М.И., Жаринов Г.М., Таразов П.Г. Обоснование внутриартериальной химиотерапии по схеме «гемцитабин+цисплатин» в лечении инвазивных форм рака мочевого пузыря // Врач-аспирант, 2010. №5.1(42), С. 143-149.**

**10. Тимофеев Д.А., Карелин М.И., Школьник М.И., Одинцова М.В. Обоснование внутриартериальной химиотерапии больных инвазивными формами рака мочевого пузыря // Материалы VIII конгресса Российского общества онкоурологов. Москва 2-4 ноября 2013 г., С 115-116.**

**11. Тимофеев Д.А., Одинцова М.В., Школьник М.И., Полехин А.С., Богомолов О.А., Лисицын И.Ю. Улучшение результатов лечения больных раком мочевого пузыря путем применения внутриартериальной химиотерапии // Урологические ведомости, 2017. Т.-VII. Спецвыпуск. С 110.**

**12. Тимофеев Д.А., Одинцова М.В., Школьник М.И., Коровина Я.В., Лисицын И.Ю. Регионарная химиотерапия – преимущества в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря // Урологические ведомости, 2017. Т.-VII. Спецвыпуск. С 111.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|       |  |
|-------|--|
| ВПА   | внутренняя подвздошная артерия         |
| СХТ   | системная химиотерапия                 |
| СРХТ  | системно-регионарная химиотерапия      |
| РХТ   | регионарная химиотерапия               |
| РМП   | рак мочевого пузыря                    |
| МИРМП | мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря |
| КТ    | компьютерная томография                |
| ЛТ    | лучевая терапия                        |
| ТУР   | трансуретральная резекция              |
| УЗИ   | ультразвуковое исследование            |
| ХТ    | химиотерапия                           |
| ДЛТ   | дистанционная лучевая терапия          |
| ЦМВ   | цисплатин, метотрексат, винбластин     |