

## Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М., 2009.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
3. Рузаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Практ онкол* 2003;4(4):214–24.
4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. *Рос биотерапевт журн* 2003;2(4):45–56.
5. Рузаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы. *Урология* 2008;(3):67–71.
6. Penq Q., Berg K., Moan J. et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Principles and experimental research. *Photochem Photobiol* 1997;65:235–51.
7. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998;78:1113–8.
8. Stepp H., Wagner M., Zaak D., Knuchel-Clarke R. Fluorescence diagnosis of bladder tumours using 5-ALA — fundamentals and results. Munich, 1999.
9. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Исследование лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo. *Рос онкол журн* 2007;(6):18–24.
10. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H. et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology* 2001;57:690–4.
11. Чиссов В.И., Соколов В.В., Жаркова Н.Н. и др. Возможности применения флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» в онкологии. В сб.: Материалы Международной конференции и Научно-практической конференции Северо-Западного региона России «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI в.». СПб., 2001. с. 513–4.

## Комбинация гемцитабина (Цитогем®) и цисплатина в 1-й линии терапии распространенного рака мочевого пузыря: результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования

В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, М.И. Волкова<sup>1</sup>, М.М. Константинова<sup>2</sup>, Л.В. Шаплыгин<sup>3</sup>, Г.М. Манихас<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; <sup>2</sup>Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

<sup>3</sup>ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва; <sup>4</sup>ГУ ГКОД, Санкт-Петербург

### GEMCYTABIN (CYTOGEM®) AND CISPLATIN AS FIRST-LINE THERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER: RESULTS OF A PROSPECTIVE OPEN-LABELLED NON-COMPARATIVE NON-RANDOMIZED STUDY

V.B. Matveev<sup>1</sup>, M.I. Volkova<sup>1</sup>, M.M. Konstantinova<sup>2</sup>, L.V. Schaplygin<sup>3</sup>, G.M. Manikhas<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Blokhin Cancer Center, Moscow; <sup>2</sup>Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashiha;

<sup>3</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; <sup>4</sup>St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

**Purpose.** The primary end-points of the study were overall response rate, progressive-free and overall survival in patients received Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for transitional-cell bladder cancer. Secondary end-points were toxicity and safety of the regimen.

**Material.** From February 2005 to March 2007 25 patients with morphologically verified inoperable locally advanced and metastatic transitional-cell bladder cancer were recruited. Men-to-women ratio was 3:1. Median age of the patients was 66,5±6,8 years. All the patients received Cytogem® 1000 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> on day 2; every 28 days. No more than 6 cycles were allowed if the evidence of disease progression and unacceptable toxicity were not registered. Median follow-up was 36,2±12,1 months.

**Results.** Complete response was observed in 2 (8%), partial — in 11 (44%), stabilization — in 10 (40%), progression — in 2 (8%) of 25 patients. Twelve- and 24-month overall survival was — 51,3% and 22,4% (median 13,4±3,5 (95% CI: 6,6–20,4) months), progressive-free survival — 26% and 13% respectively (median 8,8±1 (95% CI: 6,6–10,6) months). Toxicity was evaluated in 24 patients and occurred in all cases (grade I–II — 16 (67%), grade III–IV — 8 (33%)). The main regimen-related toxicity was hematological (neutropenia — 16 (67%) (grade I–II — 8 (33%), grade III–IV — 8 (33%)), thrombocytopenia — 14 (58%) (grade I–II — 10 (41,5%), grade III–IV — 4 (16,5%)), anemia — 7 (29%) (grade I–II — 5 (21%), grade III–IV — 2 (8%)). Hematological toxicity was not associated with complications in any case. Non-hematological side-effects were nausea and vomiting in 21 (88%) (grade I–II — 67%, grade III — 21%), alopecia — in 11 (44%) patients. The regimen-related toxicity was considerable and reversible. No side-effect demanded blood transfusion, antibiotic and/or growth factors administration, and hospital admission.

**Conclusion.** Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for advanced transitional-cell bladder cancer have demonstrated satisfactory efficacy and acceptable toxicity. The regimen can be recommended for the clinical practice.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5% всех злокачественных новообразований, выявляемых у жителей России. На момент установления диагноза у 30,4% заболевших диагностируют неоперабельные местно-распространенные, а у 11,6% — диссеминированные формы заболевания [1]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения данных категорий пациентов является системная химиотерапия (ХТ).

В связи с тем что ряд исследований III фазы продемонстрировал преимущество комбинации метотрексата, винбластин, адриамицин и цисплатин (M-VAC) перед другими режимами, основанными на цисплатине, наиболее распространенной схемой лечения долгие годы оставалась M-VAC [2—5]. Высокая частота развития побочных эффектов данного режима и ассоциированная с ней летальность, достигающая 3—4% [3, 4], явились причиной поиска более эффективных и менее токсичных комбинаций.

Обнадёживающие результаты испытаний схемы гемцитабин, цисплатин (GC) при распространенном РМП во II фазе [6] послужили основанием для проведения международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего общую выживаемость больных местно-распространенным и диссеминированным переходо-клеточным РМП, получавших GC ( $n=203$ ) и M-VAC ( $n=202$ ). В данном протоколе при медиане наблюдения 19 мес, а также в последующем анализе его 5-летних результатов различий общей (13,8 и 14,8 мес соответственно) и беспрогрессивной (7,4 и 7,4 мес соответственно) выживаемости между группами не выявлено при лучшем профиле безопасности режима GC [7, 8]. В связи с этим комбинация гемцитабина с цисплатином до настоящего времени является стандартом лечения распространенного РМП.

В 2008 г. в России в качестве препарата для лечения РМП зарегистрирован Цитогем® («Доктор Редди'с Лабораторис Лтд.»), основным действующим веществом которого является гемцитабин гидрохлорид. В настоящей работе приведены результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования этого препарата в комбинации с цисплатином в 1-й линии терапии распространенного РМП.

#### Материалы и методы

В проведении данного проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования приняли участие 4 центра: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, МООД, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и ГУ ГКОД Санкт-Петербурга. Первичной целью протокола являлась оценка частоты ответов на лечение, а также расчет беспрогрессивной и общей выживаемости больных распространенным переходо-клеточным РМП, получав-

ших Цитогем® и цисплатин в 1-й линии терапии. Вторичной целью исследования было изучение безопасности и токсичности данной комбинации.

К критериям включения в протокол относились: морфологически верифицированный распространенный переходо-клеточный РМП с одним или несколькими измеряемыми опухолевыми очагами, отвечающими критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST), у больных старше 18 лет с показателем соматического статуса по шкале Объединенной восточной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2, ожидаемой продолжительностью жизни > 12 нед и адекватной почечной (клиренс креатинина более или равен 60 мл/мин) и костномозговой (число лейкоцитов  $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов  $100 \times 10^9$ /л, гемоглобин 10 г/л) функцией.

Критериями исключения из исследования являлись: несоответствие критериям включения, предшествующие ХТ, лучевая терапия, гормонотерапия, лечение модификаторами биологического ответа, хирургическое вмешательство в течение последних 4 нед, метастазы в головной мозг, беременность, кормление грудью, а также наличие других злокачественных опухолей (кроме излеченных *carcinoma in situ* шейки матки и базалиомы кожи).

В период с февраля 2005 г. по март 2007 г. в исследование включены 25 пациентов. Мужчин — 19 (76%), женщин — 6 (24%), соотношение 3:1. Медиана возраста  $66,5 \pm 6,8$  года. Неоперабельный местно-распространенный переходо-клеточный РМП T4b и/или N+ диагностирован у 12 (48%), рецидив заболевания после цистэктомии — у 13 (52%) пациентов: метастазы в лимфатические узлы — у 11 (44%), метастазы в печень — у 2 (8%). У всех больных диагноз верифицирован морфологически.

Все пациенты получали ХТ в режиме Цитогем®  $1000 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8 и 15-й дни, цисплатин  $70 \text{ мг/м}^2$  на 2-й день. Интервал между курсами — 28 дней. Цикл ХТ не начинали при числе лейкоцитов  $< 3,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов —  $< 100 \times 10^9$ /л. При увеличении интервала между циклами более чем на 4 нед пациент исключался из исследования. Введение Цитогема® на 8-й и 15-й дни цикла не производили при числе лейкоцитов  $< 1,9 \times 10^9$ /л, тромбоцитов —  $< 49 \times 10^9$ /л. Пропущенные введения в дальнейшем не назначали. Коррекцию доз производили при регистрации явлений негематологической токсичности. Допускалось проведение не более 6 циклов ХТ при отсутствии прогрессирования или неприемлемых проявлений токсичности.

Поддерживающая терапия могла включать переливание крови, назначение антиэметиков и анальгетиков. Профилактическое назначение факторов роста не использовалось.

Еженедельно выполняли общий и биохимический анализы крови. До начала ХТ определялся кли-

ренс креатинина. Во всех случаях до начала лечения подтверждена адекватная функция печени, почек и костного мозга. Соматический статус определялся перед каждым лечебным циклом. Опухоль оценивали радиологически (ультразвуковое исследование, рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография). Повторное исследование опухоли проводили после каждого двух лечебных циклов.

Оценка эффекта проводимого лечения осуществлялась по критериям RECIST. Медиана срока наблюдения составила 36,2±12,1 (12—48) мес. Продолжительность жизни определяли с первого дня химиотерапии до последнего дня наблюдения или смерти. Общую и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера (при расчетах специфической выживаемости учитывали больных, умерших только от РМП).

**Результаты**

Полный ответ зарегистрирован у 2 (8%), частичный — у 11 (44%), стабилизация — у 10 (40%), прогрессирование — у 2 (8%) больных. Частота объективных ответов на лечение (сумма полных и частичных ответов) составила 52%, общих ответов (сумма полных, частичных ответов и стабилизаций) — 92%.

При медиане наблюдения 36,2 мес 8 (32%) пациентов живы [2 (8%) — без признаков болезни, 2 (8%) — с признаками болезни, без прогрессирования, 4 (16%) — с признаками прогрессирования], 17 (68%) — умерли от прогрессирования РМП. Медиана общей выживаемости в группе составила 13,4±3,5 (95% доверительный интервал — ДИ 6,6—20,4) мес. Двенадцати- и 24-месячная общая выживаемость равна 51,3 и 22,4% соответственно (рис. 1).

Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе составила 8,8±1 (95% ДИ 6,6—10,6) мес.

Двенадцати- и 24-месячная беспрогрессивная выживаемость равна 26 и 13% соответственно (рис. 2).

Медиана числа курсов химиотерапии у 25 больных составила 5±1,5 (1—6). Без корректировки доз проведено 85,9%, с редукцией доз химиопрепаратов — 14,1% курсов лечения. Интенсивность дозы Цитогема® составила 97,2%, цисплатина — 86%.

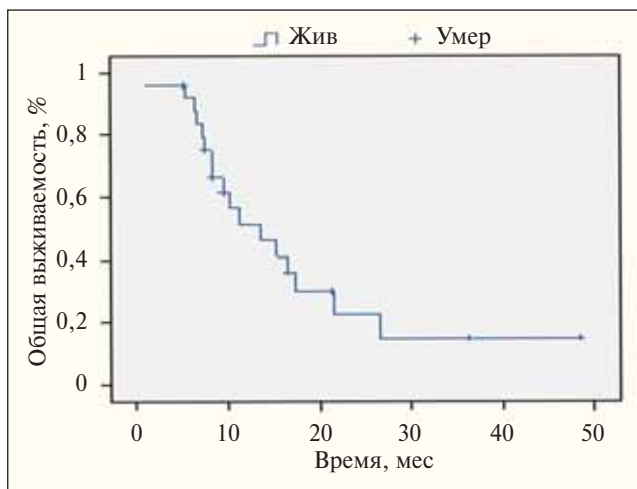
Данные 1 пациента, у которого после окончания 1-го курса ХТ развилось прогрессирование заболевания (появление метастазов в головной мозг), исключены из анализа токсичности лечения. Побочные эффекты зарегистрированы у всех 24 (100%) больных: I—II степени — 16 (67%), III—IV степени — 8 (33%). Проявлениями гематологической токсичности были: нейтропения у 16 (67%) — I—II степени — 8 (33%), III—IV степени — 8 (33%), тромбоцитопения — у 14 (58%) — I—II степени — 10 (41,5%), III—IV степени — 4 (16,5%), анемия — у 7 (29%) — I—II степени — 5 (21%), III—IV степени — у 2 (8%) пациентов. Осложнений гематологической токсичности, таких как кровотечение, лихорадка, сепсис, не отмечено ни в одном случае.

Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота у 21 (88%) пациента (I—II степени — 67%, III степени — 21%), алоpecia — у 11 (44%) больных.

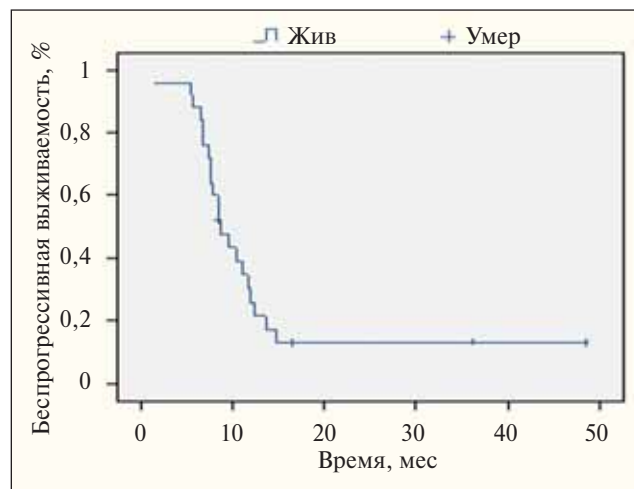
Все нежелательные явления, зарегистрированные при проведении ХТ, носили обратимый характер. Ни в одном наблюдении не потребовалось проведения трансфузии элементов крови, назначения антибиотикотерапии, колониестимулирующих факторов, а также госпитализации с целью купирования явлений токсичности.

**Обсуждение**

В данном проспективном открытом несравнительном нерандомизированном исследовании режим Цитогем®, цисплатин продемонстрировал удов-



**Рис. 1.** Общая выживаемость больных распространенным РМП, получавших ХТ Цитогемом® и цисплатином



**Рис. 2.** Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным РМП, получавших ХТ Цитогемом® и цисплатином

летворительную эффективность и приемлемую токсичность в 1-й линии ХТ распространенного РМП.

В нашей серии наблюдений полный эффект режима Цитогем®, цисплатин отмечен у 8%, частичный — у 44% больных, частота объективных ответов на лечение достигла 52%. Эти результаты сравнимы с данными других авторов, использовавших ХТ гемцитабином с цисплатином при распространенном уротелиальном раке. В 4 протоколах II фазы общая частота эффектов данной комбинации составила 42—66% при частоте полных ремиссий 15—31% [6, 9—11]. В группе 203 больных распространенным РМП, получавших GC в рамках рандомизированного исследования III фазы, объективный ответ на лечение достигнут в 50% случаев, при этом частота полных эффектов составила 12% [7].

В нашем исследовании медиана общей выживаемости 25 больных, получавших в составе режима GC препарат Цитогем®, была равна 13,4 мес; 2 года пережили 22,4% пациентов. Это согласуется с результатами II фазы клинических испытаний GC, в которых медиана общей выживаемости колеблется от 9 до 13,5 мес [9—11]. В группе пациентов, получавших GC в рамках многоцентрового рандомизированного исследования, медиана общей выживаемости составила 14 (95% ДИ 12,3—15,5) мес, 24-месячная общая выживаемость достигла 25% [8].

Медиана беспрогрессивной выживаемости наших пациентов равна 8,8 мес; 2 года без признаков прогрессирования пережили 13% пациентов. В группе GC исследования III фазы получены аналогичные данные: медиана беспрогрессивной выживаемости составила 7,7 (95% ДИ 6,8—8,8) мес, 24-месячная беспрогрессивная выживаемость достигла 13,9% [8].

По нашим данным, режим Цитогем®, цисплатин ассоциирован с приемлемой токсичностью: частота

развития побочных эффектов III—IV степени составила 33%. В нашей серии наблюдений нейтропения III—IV степени зарегистрирована у 33%, тромбоцитопения III—IV степени — у 16,5%, анемия III—IV степени — у 8% больных. Эти показатели не превышают таковых, полученных при анализе результатов терапии GC у 203 больных распространенным РМП в исследовании III фазы (71, 56 и 46% соответственно). Ни в одном случае мы не зарегистрировали осложненного течения проявлений гематологической токсичности, которое потребовало бы проведения поддерживающего лечения. В протоколе III фазы кровотечение имело место у 2%, лихорадка — у 5%, сепсис — у 1%, инфекция — у 2,5% пациентов. Более низкая частота развития гематологической токсичности III—IV степени и ее осложнений в нашем протоколе может быть связана с небольшой выборкой ( $n=25$ ).

Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота, преимущественно I—II степени (67%), и алоpecia (44%). Случаев мукозита и диареи не зарегистрировано. В группе, получавшей GC в рамках рандомизированного исследования III фазы, частота развития алоpecia была несколько ниже, чем в нашем протоколе (11%); у 3% больных имела место диарея и у 1% — мукозит.

Таким образом, комбинация Цитогема® и цисплатина в 1-й линии терапии распространенного РМП позволяет добиться объективного ответа в 52% случаев. Медиана беспрогрессивной выживаемости пациентов, получавших данную комбинацию, составляет 8,8 мес, медиана общей выживаемости — 13,4 мес. Токсичность режима умеренная, основной вид токсичности — гематологическая. Результаты данного исследования соответствуют результатам исследования III фазы. Режим Цитогем® и цисплатин может быть рекомендован к использованию в клинической практике.

### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году. М., 2008.
2. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403—7.
3. Loehrer P.J. Sr, Einhorn L.H., Elson P.J. 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;10:1066—73.
4. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448—58.
5. Saxman S.B., Probert K.J., Einhorn L.H. et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564—9.
6. Von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11—9.
7. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068—77.
8. Roberts J.T., von der Maase H., Sengel L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 5):118—22.
9. Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ): final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:320. Abstr 1235.
10. Mancarella S., Lorusso V., Manzione L. et al. Gemcitabine/cisplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract (TCQ): a phase II multicenter trial. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):347. Abstr 1405.
11. Moore J.M., Winquist E.W., 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. *Clin Oncol* 1999;17:2876—81.