

Адъювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря

А.А. Быстров², И.Г. Русаков¹, В.В. Соколов¹, А.А. Теплов¹

¹ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена;

²Онкологический клинический диспансер №1, Москва

ADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

A.A. Bystrov², I.G. Rusakov¹, V.V. Sokolov¹, A.A. Teplov¹

¹P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute; ²Clinical Cancer Dispensary No.1, Moscow

Transurethral resection (TUR) of the urinary bladder is a gold standard of the treatment of superficial bladder cancer (BC); however, after the above surgical intervention the incidence of relapses is high and ranges from 40 to 90%, as shown by different authors. Adjuvant intravesicular immuno- or chemotherapy reduces the rate of relapses by 30–35%. Thus, the development of new methods for preventing recurrent superficial BC remains an urgent problem today.

Photodynamic therapy (PDT) is a promising line in oncology. The study included 196 patients with superficial BC. Following TUR of the bladder 110 patients received adjuvant PDT; a control group comprised 86 patients treated with TUR only. In the PDT group, the incidence of relapses depended on energy density: with the latter of 10, 12, and 15 J/cm², the incidence of relapses was 31.7, 19.4, and 15.5%, respectively. In the control group, it was 55.1%. Thus, treatment aimed at preventing recurrent superficial BC may be performed by three methods: 1) intravesicular immunotherapy, 2) intravesicular chemotherapy, and 3) PDT. On the basis of the findings, it is impossible today to define unambiguous indications for either method in the first-line prevention of relapses in the treatment of superficial BC. Adjuvant PDT is a competitive treatment in low and moderate BC risk patients. In the high-risk group, the advantage of BCG therapy is beyond question.

В цивилизованных странах примерно 75% всех больных раком мочевого пузыря (РМП) выявляются на стадии поверхностного заболевания. Это обусловлено яркой манифестацией процесса (у 75% больных — макрогематурия, у 20% — симптомы цистита), образованностью общества, грамотностью врачей общей практики. Более чем в 90% случаев поверхностная опухоль мочевого пузыря представлена переходноклеточным раком различной степени дифференцировки [1]. В большинстве случаев диагноз поверхностного РМП (ПРМП) позволяет надеяться на сохранение органа и проводить преимущественно эндоскопическое хирургическое и комплексное лечение.

«Золотым стандартом» лечения ПРМП во всем мире признана трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУРМП). Основными целями, которые преследуют при выполнении указанного вмешательства, являются окончательный вариант диагностики (гистологическая структура, степень инвазии опухолевого процесса) и первый этап лечения ПРМП, позволяющий удалить все видимые поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей с резекцией мышечного слоя стенки пузыря. Однако частота развития рецидивов заболевания остается высокой даже после выполнения ТУРМП в режиме максимальной мукоэктомии и составляет, по данным разных авторов, 40–60% [2]. При этом у половины больных рецидив ПРМП выявляется на первом году наблюдения.

После ТУРМП отдельной части больных показано проведение противоопухолевого лечения, направленного на предотвращение рецидива опухоли и снижение степени опухолевой прогрессии [3]. Наиболее изученными являются внутрипузырное иммуно-, химиотерапевтическое воздействие, сочетание вышеуказанных методов.

В исследованиях EORTC и MRC, проанализировавших эффективность профилактической внутрипузырной химиотерапии у 2244 больных, было показано, что в лечебной группе частота рецидивов была на 14% меньше по сравнению с контролем (ТУРМП в монорежиме), период наблюдения составил 2–3 года. При более длительном наблюдении разница составила 7%. Также было отмечено, что внутрипузырная химиотерапия не влияет на прогрессирование опухолевого процесса [4].

При использовании БЦЖ как внутрипузырного агента с целью профилактики рецидивов выявлено статистически достоверное снижение частоты рецидивирования до 20–57% по данным разных исследователей. В среднем разница в частоте рецидивов между ТУРМП в монорежиме и ТУРМП + БЦЖ составила примерно 32%. На сегодняшний день БЦЖ-терапия является наиболее эффективной у пациентов с высоким риском развития рецидива опухоли. Одним из основных преимуществ внутрипузырной иммунотерапии (БЦЖ) по сравнению с внутрипузырной химиотерапией до последнего времени считалось

влияние на прогрессирование заболевания. Однако по данным последних исследований, влияние БЦЖ-лечения на прогрессирование заболевания подвергается сомнению [5—7].

В настоящее время в лечении больных ПРМП широко используются физические факторы воздействия и сочетания физико-химических методов, позволяющие избирательно воздействовать на опухолевую ткань. Одним из таких методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ).

На современном этапе развития медицины ФДТ широко используется для лечения различных опухолевых и неопухолевых заболеваний. В онкологии постоянно ведется клиничко-экспериментальная работа по оценке эффективности и безопасности применения новых фотосенсибилизаторов (ФС), разрабатываются оптимальные пути их введения в организм и режимы светового воздействия на опухолевую ткань. Данный метод применяется для лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы и локализации как в России, так и за рубежом. Фотодинамическому воздействию могут быть подвергнуты опухоли кожи, молочной железы, опухоли орофарингеальной зоны, бронхов, легкого, гортани, желудочно-кишечного (пищевод, желудок, прямая кишка) и мочеполового (мочевой пузырь, уретра, простата) трактов, первичные и метастатические опухоли головного мозга, опухолевые диссеминаты брюшной и плевральных полостей, шейки матки, цервикального канала, влагалища, эндометрия и др. ФДТ в онкологической практике применяется и как самостоятельный вариант лечения, и в сочетании с традиционным хирургическим, лучевым или лекарственным воздействием на опухоль [8—17].

Первые сеансы внутриполостной ФДТ были выполнены при РМП в 1976 г. J. Kelly и M. Shell [18]. Авторы вводили производное гематопорфирина внутривенно и облучали опухоль белым светом с использованием световода и жесткого цистоскопа. В дальнейшем было показано, что полной регрессии опухоли при применении ФДТ в лечебном режиме можно достигнуть в 66,7—74% случаев при размерах опухоли менее 1,5 см, а при большем размере опухоли эффективность резко снижалась до 33%.

На сегодняшний день ФДТ ПРМП в клиниках мира активно изучается как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными стандартными внутривезикулярными агентами, чаще всего БЦЖ. Большинство клинических экспериментов проводится с фотосенсибилизаторами фотофрином, гематопорфирина дериватом

и аласенсом (5-аминолевулиновая кислота). Количество опубликованных работ в мировой литературе по данной теме явно уступает традиционным методам профилактики рецидивов поверхностного РМП. Т. Uchibayashi и соавт. [19] проводили ФДТ гематопорфирина дериватом 34 больным с рефрактерной карциномой *in situ*. У 25 (73,5%) пациентов достигнута полная резорбция опухоли через 3 мес после лечения. Через 2 года более чем у 50% развился рецидив, но в большинстве случаев он был представлен высокодифференцированной папиллярной опухолью, находящейся в пределах слизистого слоя, что позволяло ограничиться в лечении только ТУРМП. 10 из 34 больных за срок наблюдения в среднем 64,0 мес были без признаков рецидива. При использовании метода в данной ситуации, по данным А. Berger и соавт. [20], удается достичь безрецидивной выживаемости в среднем у каждого второго больного при максимальном сроке наблюдения более двух лет.

В обзоре, посвященном лечению и профилактике рецидивов ПРМП, E. Schenkman и D. Lamm [21] указывают, что ФДТ является перспективным методом, однако для проведения сравнительного анализа с традиционными методами лечения необходимо большее количество наблюдений.

В нашей работе представлены и проанализированы результаты лечения 196 больных ПРМП, которые наблюдались в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена. В исследование включены 142 (72,45%) мужчины и 54 (27,55%) женщины, соотношение полов 2,7:1, средний возраст больных составил 63,4 года. 132 (67,35%) пациента имели первичный процесс, у 64 (32,65%) лечение проводилось по поводу рецидивирующей опухоли. У 104 (53,06%) больных на момент обращения в клинику выявлена множественность зачатков опухоли, 92 (46,94%) имели солитарные опухолевые образования в мочевом пузыре. Всем больным выполнялась ТУРМП с полным удалением всех видимых опухолевых очагов. Уровень инвазии опухоли: Та — 80 (40,82%), Т1 — 116 (59,18%) больных. Тis выявлена у 5 (2,55%) больных, во всех случаях данная опухоль сопутствовала Та или Т1 различной степени дифференцировки. Степень дифференцировки опухоли: G1 — 142 (72,45%), G2 — 43 (21,94%), G3 — 11 (5,61%) больных.

В группу с использованием ФДТ включены 110 больных ПРМП, выполнено 168 сеансов ФДТ с различной плотностью энергии. Все больные были разделены на 3 клинические подгруппы в зависимости от используемой плотности энергии. 1-я подгруппа — 41 (37,3%) больной, 62 сеанса ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения со-

ставила 10 Дж/см². 30 больным проведен 1 сеанс ФДТ, семи — 2, двум — 4, двум — 5. 2-я подгруппа — 36 (33,7%) больных, 60 сеансов ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения составила 12 Дж/см². 18 больным проведен 1 сеанс ФДТ, 12 — 2, трем — 3, одному — 4, одному — 5. 3-я группа — 33 (30,0%) больных, 46 сеансов ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения составила 15 Дж/см². 22 больным проведен 1 сеанс ФДТ, 10 — 2, одному — 4. В контрольную группу включены 86 больных, которым выполнялась ТУРМП.

Для проведения ФДТ использован диодный лазер «Кристалл» на GaAlAs с длиной волны 635±5 нм. Максимальная мощность на выходе составила 1,5 Вт. Режим излучения — непрерывный. Использовали волоконнооптические катетеры со сферическим (для воздействия на всю слизистую мочевого пузыря) и цилиндрическим (для локального подведения излучения) диффузором для проведения эндоскопических процедур. В качестве фотосенсибилизатора использован отечественный препарат фотогем. В клиническом исследовании применялась инъекционная форма (Fotogem pro injectionibus 0,2 g).

Результаты адъювантной ФДТ ПРМП при использовании отечественного фотосенсибилизатора фотогем в исследуемой и контрольной группах представлены в табл. 1.

Зависимость частоты рецидивов опухолевого процесса от глубины инвазии, степени анаплазии клеток в исследуемой и контрольной группах представлена в табл. 2.

Зависимость частоты рецидивов ПРМП от группы риска представлена в табл. 3.

Прогрессирование опухолевого процесса в исследуемой и контрольной группах представлено в табл. 4. Достоверных различий при проведении статистической обработки не получено.

Рассчитана скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость по Каплану — Майеру. Срок 2 года нами выбран ввиду того, что подавляющее количество рецидивов заболевания возникает в течение первых двух лет динамического наблюдения больных. Для 1-й лечебной подгруппы данный показатель составил 52,7%, для 2-й — 63,1%, для 3-й — 65,2%. Медиана безрецидивной выживаемости в исследуемых подгруппах не достигнута. В контрольной группе

Таблица 1. Результаты адъювантной ФДТ у больных ПРМП

Подгруппа	Число больных	Частота рецидивов абс.	%	Время наступления рецидива, мес, М±м (min — max)
1-я (W _s =10 Дж/см ²)	41	13	31,7	12,1±2,9 (7,3—14,9)
2-я (W _s =12 Дж/см ²)	36	7	19,4	15,2±1,7 (6,3—29,5)
3-я (W _s =15 Дж/см ²)	33	5	15,5	18,4±2,7 (3,5—36,1)
ТУРМП	86	49	55,1	11,7±3,8 (4,2—21,3)

Примечание. Различия статистически достоверны при сравнении результатов лечения 1-й и 2-й подгрупп больных ($p<0,05$).

Таблица 2. Зависимость частоты рецидивов опухолевого процесса от глубины инвазии, степени анаплазии клеток в исследуемой и контрольной группах

Глубина инвазии, степень анаплазии клеток	1-я подгруппа, W _s = 10 Дж/см ² (n=41)			2-я подгруппа, W _s = 12 Дж/см ² (n=36)			3-я подгруппа, W _s = 15 Дж/см ² (n=33)			ТУРМП (n=86)		
	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%
TaG1	15	3	20,0	11	1	9,1	4	0	0,0	25	12	48,0
TaG2	3	1	33,3	6	1	16,7	6	1	16,7	10	6	60,0
T1G1	17	7	41,2	9	1	11,1	13	2	15,4	48	28	58,3
T1G2	2	1	50,0	8	2	25,0	7	1	14,3	1	1	100
T1G3	2	1	50,0	3	2	66,7	4	1	25,0	2	2	100

Примечание. Различия статистически достоверны при сравнении результатов лечения 1-й и 2-й подгрупп больных высокодифференцированным процессом с уровнем инвазии опухоли Ta ($p<0,05$), 2-й и 3-й подгрупп больных высокодифференцированным процессом с уровнем инвазии T1 ($p<0,05$), 1-й подгруппы и контрольной группы при низкодифференцированном процессе с уровнем инвазии опухоли T1 ($p<0,05$).

Таблица 3. Зависимость частоты рецидивов от группы риска ПРМП

Риск	1-я подгруппа, W _s = 10 Дж/см ² (n=41)			2-я подгруппа, W _s = 12 Дж/см ² (n=36)			3-я подгруппа, W _s = 15 Дж/см ² (n=33)			ТУРМП (n=86)		
	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%
Низкий	18	4	22,2	12	1	8,3	10	0	0,0	49	23	46,9
Промежуточный	16	4	25,0	15	2	13,3	15	2	13,3	32	21	68,6
Высокий	7	5	71,5	9	4	44,4	8	3	37,5	5	5	100

Примечание. Различия статистически достоверны в группе высокого риска между 1-й и 2-й подгруппами ($p < 0,05$).

Таблица 4. Опухолевая прогрессия в исследуемой и контрольной группах

Группа	Число больных	Прогрессирование процесса	
		абс.	%
1-я (W _s = 10 Дж/см ²)	41	1	2,4
2-я (W _s = 12 Дж/см ²)	36	1	2,7
3-я (W _s = 15 Дж/см ²)	33	0	0
ТУРМП	86	21	24,4

скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 37,9%.

Кожная фототоксичность после проведенной ФДТ выявлена у 20% пациентов, развитие острого цистита отмечено у 36,4%, токсические проявления (рвота, повышение уровня трансаминаз и др.) — у 3,6% больных. Развитие интерстициального цистита или снижение емкости мочевого пузыря после ФДТ препаратом фотогем не выявлено.

На основании анализа результатов работы можно утверждать, что послеоперационная ФДТ ПРМП с использованием отечественного фотосенсибилизатора фотогем позволяет добиться снижения частоты развития рецидива опухоли после выполнения лечения в объеме ТУРМП в сравнении с контрольной группой. При увеличении плотности энергии от 10 до 15 Дж/см² также отмечена тенденция к улучшению результатов лечения. На сегодняшний день утверждать о влиянии ФДТ при ПРМП на выживаемость больных преждевременно, необходимы более длительные сроки наблюдения.

ФДТ в адъювантном режиме с использованием препарата фотогем представляет собой современный эффективный, доступный и малоинвазивный метод органосохраняющего лечения больных ПРМП низкой и промежуточной группы риска развития рецидива опухоли, обладающий низкими фототоксическими и токсическими проявлениями. Эффективность предложенного метода лечения сопоставима с результатами послеоперационной химио- и иммунотерапии, что может служить поводом к рассмотрению данного варианта органосохраняющего лечения как 1-й линии терапии у больных ПРМП. В группе высокого риска приоритет БЦЖ-терапии не вызывает сомнений.

Развитие метода ФДТ, создание и применение новых фотосенсибилизаторов, комбинация с химио- и иммунными препаратами, проведение многоцентровых исследований позволят определить место каждого метода противоопухолевой терапии в лечении больных ПРМП.

Литература

- Messing E.M. et al. In: Urothelial tumors of Urinary Tract. Philadelphia, WB Saunders Company; 1998. p. 2327—410.
- Lamm D.L. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. (Review). Urol Clin North Am 1992;19:573—80.
- Badalament R.A., Farah R.N. Treatment of superficial bladder cancer with intravesi-

- cal chemotherapy. Semin Surg Oncol 1997;13(5): 335—41.
- Pawinski A., Sylvester R., Kurth K.H. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and

- Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1996;156:1934—40.
- Krege S., Giani G., Meyer R. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus

- transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Climes. J Urol 1996;156:962—6.
6. Lamm D.L. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol 1985;134:40—7.
7. Pagano F., Bassi P., Milani C. et al. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? J Urol 1991;146:32—5.
8. Кочнева Е.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. Опыт применения Радохлорина в лечении злокачественных опухолей методом ФДТ. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 141.
9. Маркичев Н.А., Елисеенко В.И., Армичев А.В. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда «радохлорином» R и лазерная фотодеструкция в комбинированном лечении базальноклеточного рака кожи. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 144.
10. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодиатазином на саркому М-1. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 147.
11. Сухин Д.Г. Разработка методики пролонгированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей препаратом фотосенс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
12. Филоненко Е.В. Эндоскопическая фотодинамическая терапия начальных форм рака бронхов, пищевода и желудка с использованием препарата фотогем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
13. Barr H., Krasner N., Boulos P.B. et al. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study. Br J Surg 1990;71:93—6.
14. Calzavara F., Tomio L., Corti L. et al. Oesophageal cancer treated by photodynamic therapy alone or followed by radiation therapy. J Photochem Photobiol 1990;6:167—74.
15. Cortese D.A., Edell E.S., Kato H. Early detection and treatment of lung cancer: photodynamic therapy. In: Lung cancer: principles and practice. H.I. Pass, J.B. Mitchell (eds). Philadelphia; 1996.
16. Khan S.A., Dougherty T.J., Mang T.S. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. Eur J Cancer 1993;29A:1686—90.
17. Olzowy B., Reulen H.J., Stummer W. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid. Материалы III конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». М.; 2004. с. 213.
18. Kelly J.F., Shell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. J Urol 1976;115:150—1.
19. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. Br J Cancer 1995;71(3):625—8.
20. Berger A.P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology 2003;61(2):338—41.
21. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy. Sci World J 2004;4 (Suppl 1):387—99.

Органосохраняющее лечение с использованием неoadъювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря

С.А. Красный

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

ORGAN-PRESERVING TREATMENT USING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY DURING INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY WITH RONCOLEUKIN (INTERLEUKIN-2) FOR INVASIVE BLADDER CARCINOMA

S.A. Krasnyi

N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk

The results of a prospective randomized study of the efficacy of neoadjuvant chemoinmunotherapy with intravesical roncoleukin (interleukin-2) versus the standard M-VAC chemotherapy regimen are analyzed. The study protocol included 60 patients. Additional intravesical administration of roncoleukin failed to affect the frequency and severity of the toxic effects of multidrug therapy. The immediate and long-term results of the proposed regimen were better than those of the standard one. Complete regressions were 53.3 ± 9.1 and 26.7 ± 8.1 , respectively ($p = 0.049$; Mann—Whitney U-test). Organ-preserving surgery was made in 24 (80.0%) study-group patients and in 16 (53.3%) control ones; the difference being significant ($p = 0.03$, χ^2). In the study group, cumulative survival was significantly higher than that in the control group ($p = 0.02$, log-rank-test). In the groups, overall 5-year survival was 81.4 ± 7.6 and $46.5 \pm 12.5\%$, respectively.