

© И.А.Корнеев, 2005
УДК 616.62-006.6-08-036.8

И.А.Корнеев

АДЬЮВАНТНАЯ ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

ADJUVANT INTRAVESICAL THERAPY AND PROGNOSIS IN SUPERFICIAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMAS OF THE URINARY BLADDER

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать отдаленные результаты адьювантной внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ «Имулон» в субоптимальной дозе 100 мг и химиотерапии тиофосфамидом в режиме однократного раннего послеоперационного введения в дозе 20 мг у больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, перенесших трансуретральную резекцию (ТУР), а также оценить вклад адьювантной терапии в прогноз заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены материалы первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения 173 больных, которым была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) по поводу поверхностного переходноклеточного рака мочевого пузыря. 42 пациентам спустя месяц после ТУР был проведен курс инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» по 100 мг один раз в неделю в течение шести недель, 18 больных сразу после ТУР получили однократную внутрипузырную инстилляцию 20 мг тиофосфамида. Проведен анализ признаков, связанных с рецидивированием и прогрессированием рака, а также с выживаемостью больных в послеоперационном периоде. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведение курса иммунотерапии вакциной БЦЖ после ТУР приводило к трехкратному снижению частоты рецидивирования рака ($p < 0,001$), а также к увеличению продолжительности безрецидивного промежутка ($p = 0,008$) и выживаемости ($p = 0,076$) больных. Отсутствие гипертермии, дизурия и гематурия при введении БЦЖ соответствовали меньшей выживаемости пациентов ($p = 0,015$, $p < 0,001$ и $p = 0,100$, соответственно). Инстиляция тиофосфамида после ТУР способствовала четырехкратному снижению частоты рецидивирования рака ($p < 0,001$). Показатели рецидивирования и выживаемости в подгруппах больных, получивших разные виды адьювантного лечения, оказались схожими ($p > 0,1$). При помощи множественного регрессионного анализа было установлено ($R^2 = 0,15$; $p = 0,016$), что ведущими факторами, позволяющими независимо от других показателей прогнозировать выживаемость больных, являются глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Внутрипузырная курсовая терапия вакциной БЦЖ «Имулон» в дозе 100 мг один раз в неделю в течение шести недель и ранние послеоперационные однократные внутрипузырные инстилляциии 20 мг тиофосфамида являются эффективными способами снижения частоты послеоперационного рецидивирования поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря. Глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли играют ведущую роль в прогнозировании клинического течения заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, вакцина БЦЖ, тиофосфамид.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze long-term results of adjuvant intravesical immunotherapy with BCG vaccine «Imuron» in subtotal dosage 100 mg and chemotherapy with thiophosphamide in the regimen of a single early postoperative injection in the dose 20 mg in patients with superficial transitional cell carcinomas of the urinary bladder who had transurethral resection (TUR) and to estimate the contribution of adjuvant therapy to prognosis of the disease. **PATIENTS AND METHODS.** The materials of the primary examination and five-year dispensary follow-up of 173 patients on whom TUR had been performed for superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder were studied retrospectively. In a month after TUR 42 patients received a course of instillation of BCG vaccine «Imuron» by 100 mg once a week during 6 weeks, 18 patients were given a single intravesical instillation of 20 mg of thiotepa immediately after TUR. The signs associated with recurrences and progression of carcinoma and with the survival of the patients at the postoperative period were analyzed. **RESULTS.** A course of immunotherapy with BCG vaccine after TUR resulted in three times less incidence of recurrent carcinoma ($p < 0.001$) and to a longer duration of the period without recurrences ($p = 0.008$) and survival ($p = 0.076$) of the patients. The absence of hyperthermia, dysuria and hematuria following administration of BCG corresponded to less survival of the patients ($p = 0.015$, $p < 0.001$ and $p = 0.100$ respectively). Instillation of thiotepa after TUR facilitated four times less incidence of recurrent carcinoma ($p < 0.001$). The indices of recurrences and survival in the subgroup of patients given different kinds of adjuvant treatment proved to be the same ($p > 0.1$). The multiple regression analysis has shown ($R^2 = 0.15$; $p = 0.016$) that the leading factors allowing prognosis of the patient's survival independent of other indices are the depth of invasion and degree of differentiation of the primary tumor. **CONCLUSION.** The intravesical course therapy with BCG vaccine «Imuron» in dosage 100 mg once a week during 6 weeks and early postoperative single intravesical instillation of 20 mg thiotepa were shown to be effective means to decrease the incidence of postoperative recurrences of superficial transitional cell carcinomas of the urinary bladder. The depth of invasion and degree of differentiation of the primary tumor are the leading factors in prognosing the clinical course of the disease.

Key words: carcinoma of the urinary bladder, prognosis, BCG vaccine, thiotepa.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям поверхностный переходноклеточный рак мочевого пузыря – это широко распространенное заболевание, клиническое течение которого трудно прогнозировать. У многих больных после первичного радикального хирургического лечения образуются рецидивные новообразования, которые в 20 – 30% случаев имеют признаки прогрессии – снижение степени дифференцировки и увеличение глубины инвазии [1–3]. С целью профилактики послеоперационного рецидивирования рака применяется адъювантная внутривезикулярная химиотерапия и иммунотерапия, однако мнения специалистов об эффективности как самих препаратов, так и их доз и режимов введения, существенно различаются [4, 5]. Кроме того, до настоящего времени доподлинно неизвестно, в какой степени адъювантное лечение влияет на естественное течение заболевания и является ли лечебный патоморфоз опухоли прогностически благоприятным признаком. Наше исследование было проведено с целью поиска дополнительных прогностических факторов у больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, получивших радикальное хирургическое лечение и адъювантную терапию: курс инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» в субоптимальной дозе 100 мг или однократное внутривезикулярное введение тифосфамида в дозе 20 мг в раннем послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены материалы первичного обследования и послеоперационного пятилетнего диспансерного наблюдения 173 больных поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составило 3,5:1, возраст пациентов варьировал от 19 до 86 лет и в среднем ($\pm$ SD) составил 61,7 $\pm$ 12,6 лет. Всем больным была произведена трансуретральная резекция (ТУР) опухоли, после которой 42 пациентам спустя месяц после ТУР был проведен курс внутривезикулярных инстилляций вакцины БЦЖ «Имулон» по 100 мг один раз в неделю в течение шести недель, а 18 больных получили однократную внутривезикулярную инстилляцию 20 мг тифосфамида, разведенного в физиологическом растворе. В дальнейшем пациентам выполняли регулярные цистоскопии и при выявлении рецидивных новообразований производили повторные ТУР.

Резецированные участки опухолевой ткани направляли на гистологическое исследование, при котором определяли глубину инвазии и степень дифференцировки новообразований [6]. В большин-

стве случаев первично диагностировали высокодифференцированные (G1, G2 и G3) у 126 (71,1%), 31 (17,9%) и 16 (11%) больных, соответственно) папиллярные неинвазивные (pTa и pT1 у 117 (67,6%) и 56 (32,4%) больных, соответственно) карциномы. В подгруппе больных, получивших адъювантную иммунотерапию, по сравнению с пациентами, которым было произведено только хирургическое лечение, оказалось больше пациентов с менее дифференцированными карциномами ($\chi^2=18,86$; $p<0,001$), других различий исходных показателей выявлено не было. 18 (43%) пациентов после введения вакцины БЦЖ отмечали повышение температуры тела до 38°C, 10 (24%) человек предъявляли жалобы на дизурию, 11 (26%) – на макрогематурию, что не потребовало преждевременного завершения курса, применения симптоматического лечения или противотуберкулезной терапии. Повышение температуры до 38°C после инстилляций тифосфамида наблюдали 5 (26%) больных, что также могло быть обусловлено атакой пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде.

Данные клинических обследований, способы адъювантного лечения больных и результаты морфологического анализа опухолевой ткани были сопоставлены с выживаемостью пациентов в послеоперационном периоде, а также рецидивированием, сроком развития рецидива и прогрессированием рака. Кроме того, у больных с рецидивирующим течением болезни сопоставляли глубину инвазии и степень дифференцировки первичной и рецидивных карцином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Низкие показатели выживаемости больных в послеоперационном периоде соответствовали большему возрасту пациентов ($t=4,71$; $p<0,001$), большей глубине инвазии ($t=2,96$; $p=0,005$) и меньшей степени дифференцировки ($t=1,63$; $p=0,10$) рака, большим размерам новообразований ($t=4,15$; $p=0,014$), мультифокальному поражению мочевого пузыря ($t=1,87$; $p=0,066$), резекции устья мочеточника при ТУР ($t=2,48$; $p=0,016$), рецидивирующему характеру течения заболевания ($t=3,00$; $p=0,005$) и короткой продолжительности безрецидивного промежутка ($r=0,50$; $p=0,028$). Чаше рецидивировали более инвазивные ($t=1,67$; $p=0,099$) и менее дифференцированные карциномы ($t=2,45$; $p=0,018$) больших размеров ($r=0,52$; $p<0,001$) у больных старшего возраста ($r=0,29$; $p=0,065$) после ТУР, сопровождавшейся резекцией устья мочеточника ($t=2,79$; $p=0,008$). Быстрее развивались рецидивы у более пожилых пациентов ($r=0,50$; $p=0,038$) при начальных признаках инвазивного роста ($t=2,45$; $p=0,043$) и низкой степени дифференцировки пер-

вичных опухолей ($t=2,60$; $p=0,018$). Увеличение глубины инвазии и снижение дифференцировки рецидивных карцином по сравнению с первичными наблюдали у больных с большими размерами опухолей ($t=1,67$; $p=0,101$ и $t=1,43$; $p=0,110$, соответственно) и многократным рецидивированием ($t=3,57$; $p=0,001$ и $r=0,54$; $p<0,001$, соответственно). Как правило, прогрессирование по категориям Т и G происходило сопряженно ($t=3,07$; $p=0,003$).

По сравнению с больными, которым было произведено только хирургическое лечение, у пациентов, получивших адъювантную иммунотерапию вакциной БЦЖ, в три раза реже диагностировали рецидивирование рака ($\chi^2 = 20,25$; $p<0,001$), отмечали большую продолжительность «светлого» безрецидивного промежутка ($t=2,79$; $p=0,008$), а также наблюдали тенденцию к более высоким показателям выживаемости без прогрессирования ($\chi^2 = 3,07$; $p=0,076$). После иммунотерапии рецидивировали в основном умеренно- и низкодифференцированные карциномы ($t=2,45$; $p=0,018$) категории pT1 ($t=2,45$; $p=0,043$), больших размеров ($t=4,20$; $p<0,001$). Отсутствие повышения температуры тела, а также дизурия и гематурия при введении БЦЖ могут быть отнесены к прогностически неблагоприятным признакам, так как соответствовали меньшей выживаемости пациентов ($\chi^2 = 14,13$; $p=0,015$, $t=8,22$; $p<0,001$ и $r=0,26$; $p=0,100$, соответственно). Дизурия также указывала на более высокую вероятность рецидивирования и меньшую продолжительность безрецидивного промежутка после адъювантной иммунотерапии ($t=1,67$; $p=0,099$ и $t=8,22$; $p<0,001$, соответственно). Следует отметить, что рецидивирование после инстилляций БЦЖ, как правило, сопровождалось признаками опухолевой прогрессии – нарастанием глубины инвазии снижением степени дифференцировки рака ($t=3,28$; $p=0,002$ и $t=3,19$; $p=0,003$, соответственно).

Применение однократных внутрипузырных инстилляций тиофосфамида после ТУР приводило к четырехкратному снижению частоты рецидивирования рака мочевого пузыря ($\chi^2 = 13,89$; $p<0,001$). Частота рецидивирования карцином и выживаемость в подгруппах больных, получивших разные виды адъювантного лечения, оказались схожими ($p>0,1$), однако между ними были обнаружены различия в сроках развития рецидивных новообразований ($\chi^2 = 10,78$; $p=0,056$). Так, после курса БЦЖ-терапии большинство рецидивов появилось в течение первого года, тогда как у больных, которым производили однократные внутрипузырные инстиллякции тиофосфамида, рецидивы развивались примерно с одинаковой частотой в течение первых трех лет (рисунок).

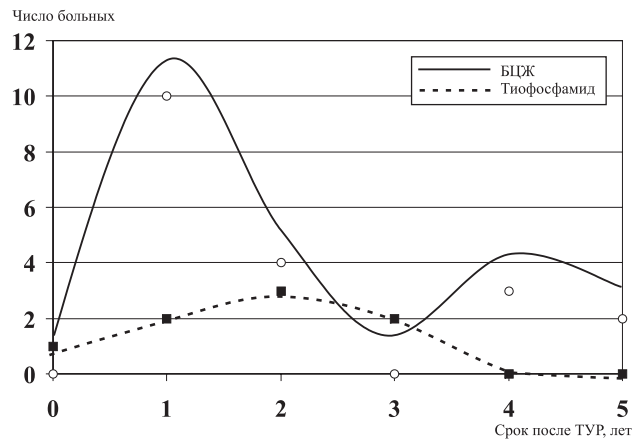


Рисунок. Распределение больных раком мочевого пузыря, получивших адъювантное лечение – курс инстилляций вакцины БЦЖ и однократные инстиллякции тиофосфамида – по срокам рецидивирования в послеоперационном периоде.

При помощи множественного регрессионного анализа было установлено ($R^2=0,15$; $F=4,60$; $p=0,016$), что среди всех изученных признаков, включая данные клинических исследований, способы адъювантного лечения больных и результаты морфологического анализа, наиболее ценными, независимыми от других показателей факторами, позволяющими прогнозировать выживаемость обследованных больных являются глубина инвазии ($p=0,0002$) и, в меньшей степени, дифференцировка первичной карциномы мочевого пузыря ($p=0,11$). Большие размеры опухоли указывали на большую вероятность увеличения глубины инвазии в рецидивных карциномах по сравнению с первичными ($R^2=0,07$; $F=5,20$; $p=0,026$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы проведенного нами исследования подтвердили общепринятые представления о поверхностном переходноклеточном раке мочевого пузыря и позволили обнаружить новые закономерности. Выживаемость больных и рецидивирование рака после ТУР стенки мочевого пузыря были связаны с традиционными прогностическими признаками: глубиной инвазии, степенью дифференцировки, размерами и множественностью первичных карцином, а также возрастом пациентов. Неблагоприятный прогноз после резекции устья мочеточника, очевидно, отражал потенциально большую агрессивность новообразований, расположенных в области мочепузырного треугольника.

В соответствии с современными данными вакцина БЦЖ является эффективным средством профилактики послеоперационного рецидивирования у больных раком мочевого пузыря, однако мнения исследователей о ее способности влиять на опухолевую прогрессию, а также о дозировках препара-

та, сочетающих высокую эффективность и низкую токсичность, расходятся [5, 7]. В нашей работе иммунопрофилактика вакциной БЦЖ в субоптимальной, позволившей снизить частоту и выраженность побочных эффектов дозе, способствовала троекратному снижению послеоперационного рецидивирования, несмотря на преобладание в этой подгруппе больных с менее дифференцированными и потенциально более агрессивными карциномами. Мы также отметили прогностически благоприятную зависимость между инстилляциями вакцины и послеоперационной выживаемостью, однако при имеющемся количестве наблюдений ее достоверность не достигает порогового значения. По нашим данным, гипертермия, являющаяся типичной общей реакцией на введение БЦЖ, относится к прогностически благоприятным, а дизурия и гематурия – неблагоприятным факторам, указывающим на риск прогрессирования и рецидивирования рака после иммунотерапии. Мы не встретили описания этих закономерностей в литературе, и они не являются до конца понятными. Возможно, что повышение температуры тела отражает активность вызванного вакциной воспалительного процесса, который инициирует защитные механизмы противоопухолевого иммунитета. Дизурия и гематурия могут свидетельствовать о сохраняющейся после первичной ТУР неопластической трансформации уротелия мочевого пузыря. Следует также отметить, что рецидивы после иммунотерапии мы отмечали при высоком злокачественном потенциале первичных карцином, при которых адъювантная внутрипузырная терапия не всегда эффективна.

Наши данные подтвердили мнения других авторов об эффективности применения внутрипузырной химиотерапии для профилактики рецидивов у больных раком мочевого пузыря [5, 8]. Мы наблюдали мощный противорецидивный эффект, сопоставимый с эффектом, полученным в нашем исследовании при использовании вакцины БЦЖ. При этом следует отметить, что тиофосфамид использовали в режиме однократного раннего послеоперационного введения в низкой дозировке, при котором мы практически не встречали побочных реакций и осложнений. Не до конца понятны полученные различия сроков развития рецидивов после адъювантной химио- и иммунотерапии. Возможно, что высокая частота рецидивирования в течение первых 12 месяцев в подгруппе больных, получивших курс инстилляций вакцины БЦЖ, лишь отражает агрессивный характер первичных, склонных к прогрессированию новообразований.

В нашем исследовании наиболее значимыми

признаками, указывающими на вероятную продолжительность жизни больного поверхностным раком мочевого пузыря после радикального хирургического лечения, оказались глубина инвазии и степень дифференцировки новообразования. Эти данные подтверждают результаты работ большинства других специалистов [1, 2, 6], которые, проанализировав разнообразные клинические и дополнительные морфологические признаки, принимая во внимание высокую эффективность препаратов, снижающих частоту рецидивирования рака мочевого пузыря, также пришли к выводу о ведущей роли этих традиционных, составляющих основу современной классификации показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, адъювантная внутрипузырная курсовая терапия вакциной БЦЖ «Имунор» в субоптимальной дозировке 100 мг один раз в неделю в течение 6 недель и ранние послеоперационные однократные внутрипузырные инстилляций тиофосфамида в дозе 20 мг являлись эффективными и безопасными способами снижения частоты рецидивирования поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря. Глубина инвазии и степень дифференцировки первичной опухоли у обследованных больных играли ведущую роль в прогнозировании клинического течения заболевания.

Автор выражает глубокую благодарность А.М.Кассему и В.В.Козлову за помощь в анализе первичного материала и статистическую обработку результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. СПб, Питер, 2000
2. Матвеев БП. Клиническая онкоурология. Вердана, М, 2003
3. Аничков НМ, Толыбеков АС. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, Казахстан, 1987
4. Cheng CW, Ng MT, Chan SY, Sun WH. Low dose BCG as adjuvant therapy for superficial bladder cancer and literature review. *ANZ J Surg* 2004; 74(7): 569-572
5. Malmstrom PU. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(2): 109-126
6. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
7. Lebre T, Bohin D, Kassardjian Z et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol* 2000; 163(1): 63-67
8. Bohle A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol* 2004; 30(4): 353-354

Поступила в редакцию 08.02.2005 г.