

Внутрипузырная химиотерапия гемцитабином у пациентов с рецидивным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря после неэффективной иммунотерапии вакциной БЦЖ

✎ И.В. Серегин¹, В.М. Самойленко², К.М. Фигурин³

¹ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ

² Военно-медицинское управление ФСБ РФ

³ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Цель исследования состояла в оценке эффективности и токсичности гемцитабина при внутрипузырном применении у пациентов с рецидивным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря после неэффективной иммунотерапии вакциной БЦЖ. В исследование было включено 20 пациентов. Сразу после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря и удаления рецидивных опухолей всем пациентам проводилась инстилляционная химиотерапия в мочевой пузырь 50 мг доксорубина. После получения результатов гистологического исследования начинали внутрипузырную химиотерапию гемцитабином (по 1000 мг 2 раза в неделю, 2 трехнедельных курса с интервалом 1 нед). В результате применения гемцитабина наблюдалось снижение частоты рецидивов опухоли, более выраженное в группе с промежуточным риском. Отмечена умеренная местная токсичность, проявлявшаяся учащенным мочеиспусканием и гематурией.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, внутрипузырная БЦЖ-терапия, гемцитабин.

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологической заболеваемости в России составляет 4,6% у мужчин и 1,0% у женщин. Около 70% всех случаев РМП составляют опухоли с инвазией не глубже слизистого или подслизистого слоя – T_a, T₁ и T_{is} (рак in situ), т.е. опухоли без мышечной инвазии — **мышечно-неинвазивный РМП (МНИРМП)**.

Особенностью течения РМП после **трансуретральной резекции (ТУР)** является

высокая частота рецидивирования (до 80%) и прогрессирования (до 30%). Поэтому наряду с оперативным удалением опухоли проводится лечение, направленное на профилактику рецидивов и прогрессии. При РМП с неблагоприятным прогнозом после ТУР, как правило, назначается внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ, но, несмотря на это профилактическое лечение, у 30% пациентов наступает рецидив заболевания. При выявлении рецидивного РМП методом выбора может быть цистэктомия, однако ряд пациентов имеют противопоказания к операции или отказыва-

Контактная информация: Серегин Игорь Васильевич, igor_seregin@bk.ru

ются от нее. Такие пациенты нуждаются в проведении консервативного лечения. Количество препаратов, эффективных при рецидивном МНИРМП, ограничено, поэтому поиск новых лекарственных средств, применение которых могло бы повысить эффективность лечения, является чрезвычайно актуальной задачей.

Одним из препаратов для внутривезикулярной химиотерапии является **гемцитабин** — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов. Поводом для изучения его эффективности при внутривезикулярной терапии у пациентов с МНИРМП стали клинические исследования, показавшие эффективность и низкую токсичность гемцитабина при системном применении у пациентов с местно-распространенным и метастатическим РМП, а также молекулярные свойства препарата, позволяющие оказывать более выраженное токсическое действие на опухоль при местном применении.

В доклинических исследованиях было выявлено, что при превышении концентрации гемцитабина 50 мг/кг могут наблюдаться выраженные токсические проявления. В исследованиях I и II фазы внутривезикулярной терапии гемцитабином применялись разовые дозы от 500 до 2000 мг с экспозицией препарата в мочевом пузыре от 60 до 120 мин. Было показано, что при применении гемцитабина в концентрации 40 мг/мл и экспозиции в мочевом пузыре в течение 120 мин системная абсорбция является незначительной. Токсические проявления внутривезикулярной химиотерапии наблюдались у 12–38% пациентов и не превышали I–II степени по шкале Национального онкологического института Канады (NCIC CTC). При этом наблюдались явления местной и системной токсичности, потребовавшие прекращения лечения: язвенное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря, лейкопения, нейтропения и лимфопения. Таким образом, гемцитабин при внутривезикулярном применении

показал высокую эффективность и низкую токсичность.

Целью данной работы явилось изучение эффективности и токсичности гемцитабина при внутривезикулярном применении у пациентов с рецидивным МНИРМП после неэффективной иммунотерапии вакциной БЦЖ.

Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись: наличие рецидивного МНИРМП $gpT_1N_0M_0$ G_{2–3}, сопутствующий cancer in situ; функциональный статус 0–2 по классификации Всемирной организации здравоохранения; отсутствие других опухолей и сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению внутривезикулярной терапии. Возраст пациентов не ограничивался. Обязательным было получение информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Перед началом лечения все пациенты подвергались комплексному обследованию, включавшему анализы крови и мочи, оценку функционального состояния печени и почек, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, печени и тазовых лимфатических узлов, экскреторную урографию и цистоскопию.

В исследование было включено 20 пациентов — 17 мужчин (85%) и 3 женщины (15%) в возрасте от 43 до 76 лет (средний возраст 61,9 года). Группы высокого и промежуточного риска были выделены на основании таких факторов, как число опухолей к моменту ТУР, частота рецидивов в анамнезе в течение 3 мес, размер опухолей, дифференцировка опухолевых клеток (G). В группу высокого риска было отнесено 9 пациентов, в группу промежуточного риска — 11 пациентов (табл. 1).

Всем пациентам произведено радикальное удаление рецидивных опухолей (ТУР) и установлена гистологическая стадия.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Характеристики		Число пациентов
Количество опухолей	1	8 (40%)
	2–7	9 (45%)
	≥8	3 (15%)
Размер опухолей	≤3 см	11 (55%)
	>3 см	9 (45%)
Сопутствующий cancer in situ		3 (15%)
Число рецидивов в год	≤1	13 (65%)
	>1	7 (35%)
Степень дифференцировки	G ₁	–
	G ₂	11 (55%)
	G ₃	9 (45%)
Риск	Высокий	9 (45%)
	Промежуточный	11 (55%)

Сразу после завершения ТУР в мочевой пузырь вводили однократно 50 мг доксорубицина. После получения результатов гистологического исследования (через 5–7 дней) начинали внутривезикулярную химиотерапию гемцитабином. Использовали концентрацию препарата 20 мг/мл (1000 мг гемцитабина растворяли в 50 мл физиологического раствора) с экспозицией в мочевом пузыре 60 мин. Инстилляцию проводили 2 раза в неделю – 2 трехнедельных курса с интервалом в 1 нед. Суммарная доза гемцитабина составила 12 г.

Таблица 2. Результаты лечения гемцитабином

Показатель	Группа высокого риска	Группа промежуточного риска	Все пациенты
Средний срок наблюдения в группе, мес	47,8 (16,4–73,1)	44,3 (15,5–81,3)	45,9 (15,5–81,3)
Число пациентов без рецидива РМП	3 (33%)	7 (64%)	10 (50%)
Средний срок наблюдения у больных без рецидива РМП, мес	28,8 (16,4–35,6)	30,8 (15,5–41,3)	30,2 (15,5–41,3)
Число пациентов с рецидивом РМП	6 (67%)	4 (36%)	10 (50%)
Средний срок рецидива РМП, мес	12,9 (6,2–16,6)	22,6 (17,6–26,5)	16,8 (6,2–26,5)
Число пациентов с прогрессированием РМП	3 (33%)	–	3 (15%)
Средний срок прогрессирования РМП, мес	11,7 (6,2–16,6)	–	11,7 (6,2–16,6)
Общая летальность	3 (33%)	–	3 (15%)
Летальность от РМП	3 (33%)	–	3 (15%)

Результаты

Сроки наблюдения составили от 15,5 до 81,3 мес (табл. 2). Рецидив опухоли отсутствовал у половины пациентов, среднее время наблюдения у них составило 30,2 мес. У другой половины больных развился рецидив РМП, среднее время до появления рецидива – 16,8 мес. У 3 пациентов (33%) с рецидивами отмечено прогрессирование заболевания (в сроки от 6,2 до 16,6 мес). Безрецидивная выживаемость в течение 1, 2 и 3 лет составила 93, 56 и 39% соответственно, медиана выживаемости 25 мес (рис. 1).

Если рассматривать результаты в зависимости от группы риска (см. табл. 2), то в группе высокого риска сроки наблюдения составили от 16,4 до 73,1 мес. Без рецидива была 1/3 пациентов при среднем времени наблюдения 28,8 мес. Рецидив РМП развился у 6 пациентов (67%) в среднем через 12,9 мес. У 50% пациентов с рецидивами отмечено прогрессирование опухоли (в среднем через 11,7 мес). Безрецидивная выживаемость в течение 1 года составила 84%, в течение 2 лет – 21% (медиана 14,7 мес).

В группе промежуточного риска без рецидива было 7 пациентов (64%) при среднем сроке наблюдения 30,8 мес (см. табл. 2). Рецидив развился у 36% пациентов (в среднем через 22,6 мес). Прогрессирования заболевания не отмечено. Безрецидивная вы-

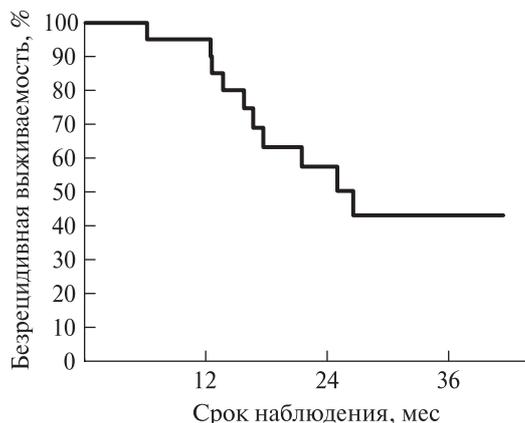


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у всех пациентов (независимо от риска).

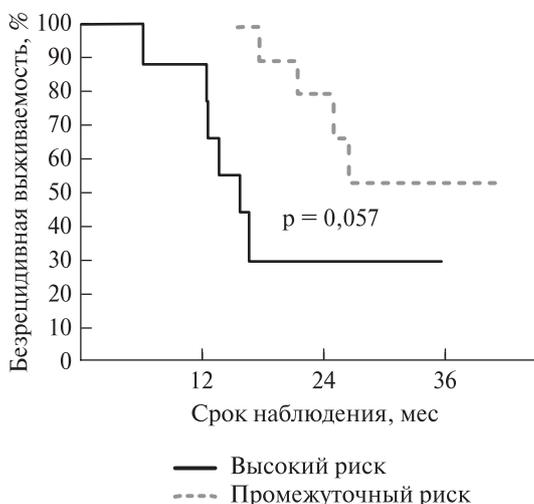


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы риска.

живаемость в течение 1, 2 и 3 лет составила 91, 73 и 45% соответственно. Медиана выживаемости не достигнута (рис. 2).

Во время лечения оценивалась его переносимость (каждое внутрипузырное введение в отдельности) согласно общим критериям токсичности, разработанным Национальным институтом рака США. Отмеченные во время лечения нежелательные реакции, как правило, были непродолжительными и позволили провести лечение в

полном объеме. Все пациенты закончили запланированное лечение гемцитабином. Системной токсичности не возникало. Местная токсичность наблюдалась у 6 пациентов (34%) в виде учащенного мочеиспускания и макрогематурии. Учащенное мочеиспускание у 4 пациентов (20%) появлялось после каждого введения гемцитабина, было умеренно выраженным, самостоятельно разрешалось в течение нескольких суток и не требовало назначения дополнительной терапии. Макрогематурия без сгустков наблюдалась у 2 пациентов (10%), возникала на следующий день после инстилляций гемцитабина, продолжалась в течение суток и купировалась самостоятельно, не требуя назначения дополнительной терапии. Местные проявления не превышали II степени токсичности.

Обсуждение

Лечение рецидивного МНИРМП – актуальная проблема онкоурологии. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов методом выбора при рецидивном МНИРМП служит цистэктомия, однако это вмешательство может быть выполнено не у всех пациентов (из-за сопутствующих заболеваний или отказа больного). Результаты внутрипузырной терапии препаратами, обычно применяемыми при рецидивном МНИРМП, неутешительные, поэтому столь актуален поиск новых препаратов с большей эффективностью. В последние годы гемцитабин рассматривается как перспективный препарат для внутрипузырной терапии при МНИРМП.

В нашем исследовании изучалась эффективность и токсичность гемцитабина при внутрипузырном применении у пациентов с рецидивным МНИРМП. Во всех случаях ранее пациенты получали по два индукционных курса иммунотерапии вакциной БЦЖ.

Выбор дозы и режима введения гемцитабина в нашем исследовании был основан

на данных по фармакокинетике и результатах исследований I фазы, которые показали, что эта доза находится в эффективном диапазоне. Повышение терапевтической активности гемцитабина было достигнуто путем ограничения приема жидкости до введения препарата, что позволяло поддерживать постоянную концентрацию препарата и уменьшало его разведение мочой. Время нахождения препарата в мочевом пузыре, которое в большинстве исследований варьировало от 60 до 120 мин, является предметом дискуссий. С учетом данных P. Cozzi и G. Dalbagni в нашем исследовании была выбрана экспозиция 60 мин.

Применение гемцитабина позволило у 50% пациентов достигнуть ремиссии заболевания при среднем сроке наблюдения 30,2 мес. При этом одногодичная безрецидивная выживаемость составила 93%, а трехлетняя — 39%. В 7 случаях рецидивные опухоли имели неинвазивный характер, степень анаплазии опухоли осталась прежней. В 2 случаях рецидивная опухоль локализовалась в том же месте, что и первичная, тогда как в 5 случаях — в другом месте. В 3 случаях отмечено прогрессирование заболевания: в 1 случае выявлены метастазы в легких, в 2 — инвазия в мышечный слой.

Исход терапии гемцитабином определялся группой риска: это лечение сопровождалось достоверно большим безрецидивным интервалом у больных группы промежуточного риска (22,6 мес) по сравнению с группой высокого риска (11,7 мес; $p = 0,004$). Из-за малого числа наблюдений нам не удалось выявить факторы прогноза при многофакторном и однофакторном анализе.

Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе с высоким риском составила 84%, а в группе с промежуточным риском — 91% (медиана не достигнута в обеих группах, различия статистически недостоверны; $p > 0,05$). Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет в группе с высоким риском составила 21%, а в группе с проме-

жуточным риском — 73%. Медиана выживаемости в группе с высоким риском равнялась 14,7 мес, а в группе с промежуточным риском не была достигнута. Данные различия имеют тенденцию к достоверности ($p = 0,057$).

Переносимость гемцитабина была оценена как удовлетворительная, все пациенты закончили запланированное лечение. Анализы крови, проводившиеся перед и после каждого введения гемцитабина, показали, что поступление препарата в системный кровоток минимальное. Системных проявлений токсичности мы не наблюдали. Местные токсические реакции наблюдались в 34% случаев и не требовали назначения дополнительной терапии, что сопоставимо с данными других авторов.

Заключение

Внутрипузырная химиотерапия гемцитабином позволила у 50% пациентов с рецидивным МНИРМП достигнуть ремиссии заболевания при среднем сроке наблюдения 30,2 мес. Исход терапии определялся группой риска: безрецидивный интервал в группе промежуточного риска достигал 22,6 мес, тогда как в группе высокого риска — 11,7 мес. Пациентам с высоким риском, у которых РМП имеет большую склонность к рецидивам и прогрессированию, требуется проведение более агрессивных лечебных мероприятий. При проведении внутрипузырной терапии гемцитабином отмечена умеренная местная токсичность.

Рекомендуемая литература

- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году // Вестн. РОНЦ. 2009. Т. 20. № 3. С. 55–57.
- Bartoletti R., Cai T., Gacci M. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase 2 prospective multicenter study // Urology. 2005. V. 66. P. 726–731.

- Beradinis E., Antonini G., Peters G.* Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation // *Br. J. Urol.* 2004. V. 93. P. 491–494.
- Bergman A., Pinedo H., Peters G.* Determinants of resistance to difluorodeoxycytidine (gemcitabine) // *Drug Resist. Updat.* 2002. V. 5. P. 19–33.
- Dalbagni G., Russo P., Sheinfeld J. et al.* Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder // *J. Clin. Oncol.* 2002. V. 20. P. 3193–3198.
- Gontero P., Casetta G., Maso G. et al.* Phase 2 to investigate the ablative efficacy of Intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer // *Eur. Urol.* 2004. V. 46. P. 339–343.
- Herr H.W.* Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome // *J. Urol.* 2000. V. 163. P. 60–62.
- Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al.* Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis // *Urology.* 2005. V. 66. Suppl. 6A. P. 4–34.
- Lamm D.* Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. (Review) // *Urol. Clin. North Am.* 1992. V. 19. P. 573–580.
- Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M. et al.* Intravesical Gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study // *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. № 4. P. 697–703.
- Maffezzini M., Campodonico F., Canepa G. et al.* Short-schedule intravesical gemcitabine with ablative inter in recurrent Ta-T1, G1-2, low-or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder // *Eur. Urol.* 2007. V. 51. № 4. P. 956–961.
- O'Donnell M., Evanoff D., Luo Y.* Studies on Gemcitabine as an intravesical agent for superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2003. V. 4. Suppl. P. 508.
- Palou J., Carcas A., Segarra J. et al.* Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of Gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer // *J. Urol.* 2004. V. 172. P. 485–488.
- Stadler W., Kuzel T., Roth B. et al.* Phase 2 study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. V. 15. P. 3394–3398.
- Witjes J., van der Heijden A., Vriesema J. et al.* Intravesical Gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study // *Eur. Urol.* 2004. V. 45. P. 182–186.

Intravesical Chemotherapy with Gemcitabine in Patients with Recurrent Muscle-noninvasive Cancer of Urinal Bladder after Ineffective Immune Treatment with BCG Vaccine

I.V. Seregin, V.M. Samoilenko, and K.M. Figurin

Aim of the study was to assess effectiveness and toxicity of intravesical gemcitabine in patients with recurrent muscle-noninvasive cancer of urinal bladder after ineffective immune treatment with BCG vaccine. We enrolled 20 patients. After transurethral resection of bladder wall and removal of recurrent tumors instillation of 50 mg of doxorubicin into bladder cavity was performed. After diagnosis confirmation with histological results intravesical chemotherapy with gemcitabine was started (1000 mg twice a week, 2 courses of 3 consecutive weeks with 1-week interval). After gemcitabine administration we noted a decrease of rate of tumor recurrency, more significant in intermediate risk patients. Moderate local toxicity (frequent urination and hematuria) was noted.

Key words: muscle-noninvasive cancer of urinal bladder, intravesical BCG chemotherapy, gemcitabine.