Лечение больных раком мочевого пузыря в стадии T1G3

А.Д. Панахов, К.М. Фигурин, Б.Ш. Камолов, И.В.Серегин, И.Н.Соколова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH URINARY BLADDER CANCER AT T1G3 STAGE

A.D. Panakhov, K.M. Figurin, B.Sh. Kamolov, I.V. Seregin, I.N. Sokolova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

In 1987 to 2002, the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, treated 167 patients with bladder cancer (BC) (T1N0M0 G3). Of them, 90 patients underwent transurethral resection (TUR) of the bladder without adjuvant therapy (Group 1) and 77 patients had TUR with subsequent intravesicular therapy with BCG vaccine (Group 2).

The frequency of relapses was significantly higher in Group 1 than in Group 2 ones (58.9 and 44.8%, respectively ($p < 0.05$). In Group 1, tumor progression was observed significantly more frequently than in Group 2 (33.3 and 15.6, respectively ($p < 0.05$)). Five-year relapse-free survival was less in Group 1 (22.1%) than in Group 2 (40.3%) ($p < 0.05$). Analysis of overall survival revealed no significant group differences.

Thus, In BC (T1G3), intravesical therapy with BCG vaccine after TUR is an effective method for preventing recurrent and progressive BC. The use of adjuvant intravesicular BCG therapy caused a significant increase in 5- and 10-year relapse-free survival rates in the patients as compared with those receiving no additional therapy after TUR.

С современных позиций рак мочевого пузыря (РМП) в стадии T1G3 принято рассматривать как агрессивную опухоль, обладающую высоким потенциалом прогрессии и требующую активных лечебных мероприятий. На долю опухолей T1G3 приходится около 10% от всех случаев поверхностного РМП [1]. Предполагается, что по крайней мере у трети этих больных со временем появится мышечно-инвазивный рак [2, 3]. Поэтому основной задачей лечения больных РМП T1G3 является предотвращение инвазивного рака и появления метастазов. Необходимость замедлить переход поверхностного РМП в инвазивный обусловлена еще и тем, что инвазия значительно ухудшает прогноз, выживаемость, качество жизни и коренным образом меняет тактику лечения [4].

Для лечения больных РМП T1G3 предложены различные методы и их комбинации, которые условно можно разделить на две группы: органосохраняющие и органоуносящие (цистэктомия – ЦЭ).

Отношение к ранней ЦЭ до сих пор неоднозначно. Что касается органосохраняющего лечения, то, с одной стороны, у некоторых больных удается добиться длительной выживаемости, с другой стороны, эффект местного органосохраняющего лечения у больных РМП T1G3 исчезает при долгосрочном (более 10 лет) наблюдении [5]. Интересная закономерность («правило 30%») была выявлена для больных РМП T1G3: у 30% больных после трансуретральной резекции (ТУР) никогда не будет рецидива, 30% потребуется отсроченная ЦЭ, а остальные 30% умрут от метастазов [5]. Таким образом, несмотря на многообразие предлагаемых методов, до сих пор нет единого мнения о тактике лечения больных РМП T1G3, не говоря уже о единых стандартах лечения.

Результаты длительного наблюдения больных T1G3 после ТУР мочевого пузыря без дополнительного лечения показывают, что только ТУР для лечения данной категории больных недостаточна [6–8] и сопровождается высокой частотой рецидивов и прогрессии. Здесь и далее под термином «рецидив» имеется в виду наступление поверхностного рецидива. Прогрессия – развитие инвазивного рецидива (⩾T2) РМП. Прогрессирование – появление регионарных или отдаленных метастазов РМП. При этом частота рецидивов (табл. 1) составляет 78–83%, а частота прогрессии – 33–50%. Высокая частота рецидивов и прогрессии обусловливает неудовлетворительную выживаемость больных РМП T1G3: 5-летняя выживаемость больных РМП T1G3 после применения ТУР мочевого пузыря без адъювантного лечения составляет, по данным различных исследований [6–9], 39–64%.

С целью снижения частоты рецидивов и прогрессии больным РМП T1G3 проводится адъювантное внутрипузырное лечение [3, 10–15]. Среди противоопухолевых агентов для внутрипузырной терапии наибольшей эффективностью обладает вакцина БЦЖ [3, 10–15]. Как видно из табл. 1, при применении вакцины БЦЖ после ТУР частота рецидивов составляет 24–40%, а частота прогрессии – 4–18%.

В нашем исследовании мы сравнили результаты ТУР и ТУР в сочетании с БЦЖ-терапией у больных РМП T1G3.

Материалы и методы

С 1987 по 2002 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу РМП стадии T1N0M0G3 проходили лечение 167 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 90 больных РМП T1G3, которым выполняли только ТУР, 2-ю – 77

больных, которым после ТУР проводили внутрипузырную иммунотерапию вакциной БЦЖ (табл. 2).

Обе группы были сопоставимы по таким параметрам, как пол, возраст, количество больных с рецидивами, размеры опухоли. Однако у больных, получавших внутрипузырную иммунотерапию, достоверно чаще ($p<0,05$) встречались множественные опухоли мочевого пузыря (57,1 и 31,1% соответственно) по сравнению с больными, которым выполняли только ТУР мочевого пузыря.

На первом этапе лечения всем больным производили ТУР мочевого пузыря. Операцию выполняли по общепринятой методике. После осмотра уретры и мочевого пузыря последовательно удаляли экзофитную часть опухоли (-ей) и основание опухоли (-ей) с захватом мышечного слоя. Далее петлей резектоскопа производили биопсию из макроскопически неизмененной глубжележащей части мышечного слоя и из окружающей неизмененной или измененной (например, гиперемированной) слизистой. Резецированный и биопсийный материал в разных пробирках доставляли в паталого-анатомическое отделение.

Перед началом иммунотерапии вакциной БЦЖ больным проводили внутрикожную пробу с туберкулином. Наличие резко положительной реакции считалось противопоказанием к БЦЖ-терапии. Использовали отечественный препарат вакцины БЦЖ имурон. Курс БЦЖ-терапии начинали через 3–4 нед после ТУР мочевого пузыря. Схема лечения включала 6 еженедельных внутрипузырных инстилляций 100 мг вакцины БЦЖ, разведенной в 50 мл физиологического раствора. Больных просили удерживать препарат в течение 2 ч. Поддерживающую терапию не проводили. Всем больным удалось полностью провести курс иммунотерапии.

Таблица **1**. *Рецидивы и прогрессия у больных РМП T1G3 при лечении только ТУР мочевого пузыря или ТУР в сочетании с внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ*

Автор	Число больных	Частота, % прогрессии	Частота, % рецидивов	Время наблюдения, мес
ТУР				
N.M. Heney и соавт. [6]	27	48	78	36
G. Jakse и соавт. [7]	31	33	80	108
S. Kaubisch и соавт. [8]	18	50	83	36
ТУР + БЦЖ				
J. Baniel и соавт. [10]	78	8	28	56
T. Lebret и соавт. [14]	35	12	24	45
R. Klän и соавт. [13]	109	13	39	78
R. Hurle и соавт. [3]	51	18	25	85
K. Gohji и соавт. [12]	25	4	40	63
M. Brake и соавт. [11]	44	16	27	43
V. Pansadoro и соавт. [15]	81	15	33	76

Таблица **2**. *Общая характеристика больных*

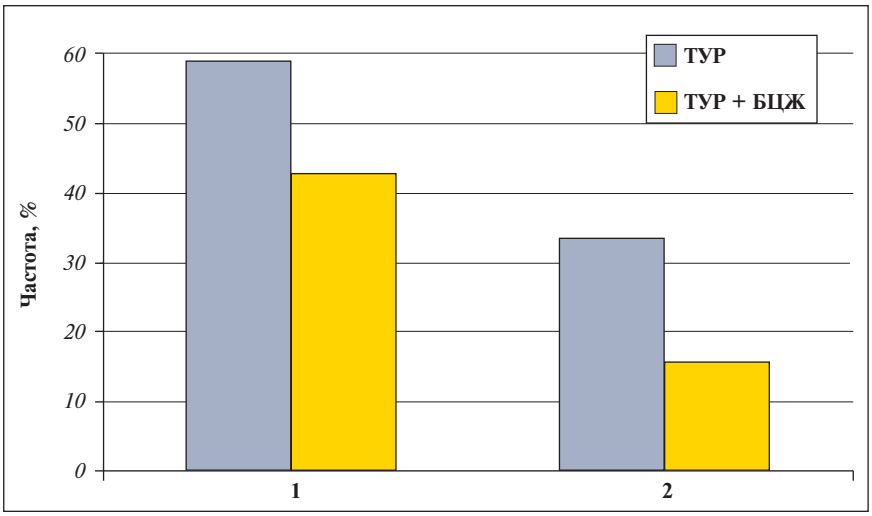
Показатель	ТУР (1-я группа)	ТУР +БЦЖ (2-я группа)
Количество больных	90	77
Возраст, годы	61,4	60,5
Пол (%) М Ж	 69 (76,7) 21 (23,3)	 64 (83,1) 13 (16,8)
Количество больных с рецидивами рака в анамнезе (%)	36 (40)	30 (38,9)
Количество множественных опухолей (%)	28 (31,1)	44 (57,1)
Количество опухолей с суммарным размером более 5 см (%)	8 (8,9)	13 (16,8)

Результаты

В 1-й группе частота рецидивов составила 58,9% (53 больных), во 2-й – 42,8% (33 больных). Различия в частоте рецидивов в указанных группах были статистически достоверны ($p<0,05$; см. рисунок). Использование вакцины БЦЖ позволило добиться достоверного снижения частоты рецидивов у этих больных, несмотря на то что в группе ТУР + БЦЖ мультифокальное поражение мочевого пузыря встречалось чаще.

Прогрессия заболевания выявлена у 30 (33,3%) из 90 больных 1-й группы, из них у 13 (43,3%) зафиксирована стадия Т2, у 2 (6,6%) – стадия Т3 и у 2 (6,6%) – Т4. У остальных 13 пациентов диагностирован мышечно-инвазивный рак без определения глубины инвазии (стадия Т не была оценена).

В группе больных, которым проводили адъювантную внутрипузырную иммунотерапию вакциной



Частота рецидивов (1) и прогрессии (2) у больных РМП T1G3 в зависимости от вида лечения. Различия между группами по частоте прогрессии и рецидивов достоверны (p < 0,05)

БЦЖ, частота прогрессии была достоверно ниже (p<0,05) и составила 15,6% (12 пациентов). Наиболее часто прогрессия наступала до стадии Т2 (7 больных; 63,6%), у 2 больных отмечены стадии Т3 и Т4. У остальных пациентов стадия Т не была оценена, а отмечена лишь инвазия в мышечный слой.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, не получавших дополнительного лечения после ТУР, составила 22,1% при медиане наблюдения 16,9 мес. В группе ТУР + БЦЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно (log rank test, p<0,05) лучше – 40,3% при медиане наблюдения 30 мес.

Таким образом, адъювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ почти в 2 раза увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с таковой при проведении только ТУР мочевого пузыря.

Проведен анализ общей выживаемости в зависимости от вида лечения. В 1-й группе 5-летняя общая выживаемость составила 61,7%, во 2-й – 73%, однако полученные различия статистически недостоверны (log tank test, p=0,3). Общая 10-летня выживаемость для 1-й и 2-й групп составила 42,1 и 65,3% соответственно, но различия в выживаемости также были статистически недостоверны (log tank test, p=0,3).

Обсуждение

Оптимальная тактика лечения больных РМП T1G3 до настоящего времени не выработана. Некоторые эксперты склоняются в пользу ранней ЦЭ [16], тогда как другие считают, что сочетая ТУР мочевого пузыря с консервативными мерами (внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ-терапия), можно сохранить мочевой пузырь 50% больных [3, 12–14].

Среди используемых схем введения БЦЖ наиболее распространенным является курс из 6 еженедельных инстилляций. Мы применили такую же схему БЦЖ-профилактики у 77 больных РМП T1G3. Использовали отечественный препарат БЦЖ имурон в разовой дозе 100 мг. Поддерживающую иммунотерапию не проводили. В качестве контроля использовали данные 90 больных РМП T1G3, которым выполнялась только ТУР без дополнительной терапии.

По нашим данным, иммунотерапия снижала частоту рецидивов до 42,8% по сравнению с 58,9% в контрольной группе (p<0,05). По данным других авторов, частота рецидивов при лечении вакциной БЦЖ составляла 24–40% [3, 10–15].

Для сравнения приводим данные 82 больных РМП стадии T1NXM0 и степени анаплазии опухоли G2. У 48 (58,5%) из 82 пациентов за время наблюдения рецидивов отмечено не было. В 34 (41,5%) наблюдениях отмечен рецидив рака, у 8 (9,8%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания. Среднее время до наступления прогрессии составило 27,9 мес (от 1 до 69 мес).

54 больным РМП T1NxM0 G2 производили ТУР без адъювантного лечения. У 19 (35,2%) больных T1G2, которым выполняли только ТУР, диагностирована рецидивная опухоль(-и). Прогрессия зафиксирована у 5 (9,2%) из 54 больных РМП T1G2, которых наблюдали после ТУР. У всех больных с прогрессией отмечена стадия Т2.

Из 54 больных жив 41 (76%) пациент, умерли 6 (11,1%) больных (3 от РМП), 17 (12,9%) пациентов выбыли из исследования.

5-летняя скорректированная выживаемость при медиане наблюдения 54,4 мес составила 85,7%, безрецидивная – 59,4%, 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 87,0%.

ТУР с внутрипузырной БЦЖ-терапией проводили 19 больным РМП T1G2. У 11 (57,9%) больных диагностирована рецидивная опухоль после ТУР с внутрипузырной иммунотерапией. Из 19 больных прогрессия возникла у 2 (10,5%) пациентов. Из 19 больных живы 15 (79%) пациентов, умерли 2 (10,5%) больных от прогрессии рака мочевого пузыря. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 25,7%, выживаемость без прогрессии – 65,5%.

РМП T1G3 характеризуется высокой частотой прогрессии, которая составляет 33–50% при выполнении этим больным только ТУР мочевго пузыря [6–8]. В настоящем исследовании частота прогрессии составила 33,3% у больных РМП T1G3, которым выполня-

ли только ТУР. Таким образом, наши данные идентичны исследованиям других авторов. Основной задачей лечения больных T1G3 является замедление или предотвращение прогрессии, что позволит улучшить выживаемость. На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что единственным видом лечения, которое снижает частоту прогрессии у больных РМП T1G3, является внутрипузырное введение вакцины БЦЖ [3, 10–15]. По данным этих авторов, при проведении внутрипузырной терапии прогрессия составляет 4–18% [14]. Частота прогрессии, по нашим данным, у 77 больных РМП T1G3 составила 15,6% при проведении им БЦЖ-терапии после ТУР.

В последнее время появились данные о том, что поддерживающая внутрипузырная БЦЖ-терапия в виде 3-недельных циклов через 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес достоверно уменьшает вероятность прогрессии, в связи с чем подобный подход рекомендован EAU в группе высокого риска. Мы также в последние годы у больных РМП T1G3 применили данную тактику.

В нашем исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных РМП T1G3 без дополнительного лечения после ТУР составила 22,1%. В группе ТУР + БЦЖ достигнуты лучшие результаты безрецидивной выживаемости – 40,3%, причем различия между указанными группами были статистически достоверны (log rank test, $p<0,05$). Таким образом, внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ почти в 2 раза увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с таковой больных, не получавших адъювантного лечения.

5-летняя общая выживаемость лучше для больных, которым проводили внутрипузырную терапию вакциной БЦЖ (73%), по сравнению с лечением только ТУР (61,7%). Тем не менее различия между группами не достигают уровня статистической значимости (log rank test, $p=0,3$). При сроке наблюдения 10 лет выживаемость была несколько лучше в группе с БЦЖ-терапией (65,3%) по сравнению с таковой больных, которым выполняли только ТУР (42,1%), однако различия статистически недостоверны ($p=0,3$). Таким образом, вакцина БЦЖ уменьшает частоту рецидивов, прогрессии, улучшает безрецидивную выживаемость, но не влияет на общую выживаемость. Наши данные согласуются с исследованиями других авторов. Так, при исследовании 153 пациентов с РМП T1G3, которым проводили ТУР + иммунотерапию вакциной БЦЖ или только ТУР, 10-летняя общая выживаемость составила 42 и 48% соответственно [5]. Несколько лучшие результаты получены M.S. Cookson и соавт. [17] при долгосрочном наблюдении за 86 больными поверхностным РМП высокого риска (лечение включало ТУР в сочетании с внутрипузырной БЦЖ-терапией или без нее): 10-летняя выживаемость составила 70% независимо от вида лечения, а при сроке наблюдения 15 лет – 64%.

Таким образом, при РМП T1G3 дополнение ТУР мочевого пузыря внутрипузырной терапией вакциной БЦЖ позволяет снизить частоту рецидивов и прогрессии и улучшить безрецидивную выживаемость по сравнению с применением ТУР без адъювантного лечения. Более 60% больных, получавших адъювантную БЦЖ-терапию, живут более 10 лет.

Литература

1. Herr H.W., Jakse G., Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. Semin Urol 1990; 8: 254.
2. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. J Urol 1997; 157: 800.
3. Hurle R., Losa A., Ranieri A. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. Urology 1999; 54: 258–63.
4. Cheng L., Weaver A.L., Neumann R.M. et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. Cancer 1999; 86: 1035.
5. Shahin O., Thalmann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical BCG for primary stage T1 grade G3 bladder cancer: recurrence, progression, survival. J Urol 2003; 169: 96–100.
6. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. National Bladder Cancer Collaborative Group A: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983; 130: 1083.
7. Jakse G., Loidl W., Seeber G., Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional carcinoma of the bladder: an unfavourable tumour. J Urol 1984;137:39–43.
8. Kaubisch S., Lum B.L., Reese J. et al. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. J Urol 1991; 146: 28–31.
9. Lutzeyer W., Rübben H., Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J Urol 1982; 127: 250–2.
10. Baniel J., Grauss D., Engelstein D. et al. Intravesical bacillus treatment for Stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 1998; 52: 785–9.
11. Brake M., Loertzer H., Horsch R. et al. Reccurence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. J Urol 2000; 163: 1697–701.
12. Gohji K., Nomi M., Okamoto M. et al. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 1999; 53: 308.
13. Klän R., Steiner U., Sauter T. et al: Zystektomie beim schlecht differenzierten T1-Harnblasenkarzinom—oft zu früh? Akt Urol 1998; 29: 53.
14. Lebret T., Gaudez F., Herve J.M. et al. Low-dose BCG instillations in the treatment of Stage T1 Grade 3 bladder tumors: recurrence, progression and success. Eur Urol 1998; 34: 67–72.
15. Pansadoro V., Emiliozzi P., De Paula F. et al. Long-term follow-up of T1G3 Transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. Urology 2002; 59: 227–31.
16. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. The EAU Working group on Oncological Urology. European Association of Urology Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002; 41: 105–12.
17. Cookson M.S, Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol 1997; 158: 62–7.