

Лечение поверхностного рака мочевого пузыря у больных с неблагоприятным прогнозом

А.Н. Юрченко, К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

В структуре онкологической заболеваемости России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин [1]. В 2003 г. в России выявлено 12,5 тыс. новых случаев РМП, а смертность составила более 7 тыс. В мире РМП находится на 5-м месте среди всех злокачественных новообразований [2]. По данным зарубежных авторов, 70—80% опухолей впервые диагностируются как поверхностные (pT_a , pT_1 , T_{is}) [3]. Различные стадии и степень дифференцировки поверхностного РМП имеют свои особенности течения и подходы к лечению. Если при опухоли pT_aG_1 достаточно только трансуретральной резекции (ТУР) с последующим наблюдением (частота прогрессии не превышает 5%), то при неблагоприятном прогнозе (T_aG_3 , T_1G_{2-3} , рак *in situ*, мультифокальный рост) необходимы более активные лечебные мероприятия, так как частота рецидивов после только оперативного лечения достигает 90%. Кроме того, приблизительно у 25% больных со временем отмечается появление инвазивного роста [2, 4—7]. Особого внимания заслуживают больные низкодифференцированным раком (G_3), у которых прогрессирование заболевания после только ТУР наблюдается в 50% случаев, а 5-летняя выживаемость не превышает 60%. В ряде стран в качестве альтернативы ТУР у больных с плохим прогнозом используется так называемая ранняя цистэктомия. Роль этого вмешательства до сих пор не определена, так как некоторым больным цистэктомия противопоказана из-за сопутствующей патологии, кроме того, качество жизни после этого оперативного вмешательства значительно хуже, чем при использовании органосохраняющего лечения. Кроме того, в ряде случаев даже цистэктомия не предотвращает развития метастазов и прогрессирования заболевания. Вместе с тем внутрипузырные введения различных препаратов с целью профилактики рецидива заболевания позволяют добиться в значительном проценте случаев длительной безрецидивной выживаемости.

С адъювантной целью после ТУР в России и за рубежом используются: внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная иммунотерапия или их сочетание. Наиболее часто для профилактики рецидивов прибегают к внутрипузырным введениям вакцины БЦЖ, доксорубицина, митомицина С, интерферонов, интерлейкинов, а также их комбинаций. Хотя

внутрипузырная профилактика используется давно и ее роль в снижении частоты рецидивов доказана [8—12], единого стандарта лечения таких больных нет.

Наиболее эффективным методом профилактики рецидивов поверхностного РМП является внутрипузырное введение вакцины БЦЖ. По данным Матвеева Б.П. [13], применение с профилактической целью вакцины БЦЖ позволило снизить частоту рецидивов до 16,5% по сравнению с 73,8% у больных, не получавших профилактическое лечение.

В России к использованию разрешена только отечественная вакцина «Имунорон». В то же время практически нет работ, в которых оценивали бы эффективность и переносимость комбинированного подхода (вакцина «Имунорон» в сочетании с другими препаратами), а также эффективность редуцированных (50 мг) доз препарата.

Материал и методы

В исследование включено 105 больных поверхностным РМП, которым не проводили специфическое лечение по поводу основного заболевания. У всех пациентов имелись один или несколько неблагоприятных факторов прогноза — T_aG_3 , T_1G_{2-3} , недифференцированный рак, множественные новообразования размером > 3 см, наличие рака *in situ*, молодой возраст (до 40 лет).

Пациенты были в возрасте от 18 до 79 лет (в среднем — 53 года). Мужчин было 70 (66,7%), женщин — 35 (33,3%).

Переходно-клеточный рак был у 104 (99%) больных, недифференцированный рак — у 1 (1%), сопутствующий рак *in situ* — у 5 (4,8%), степень дифференцировки опухоли G_1 — у 4 (3,8%); G_2 — у 74 (70,5%), G_3 — у 26 (24,8%), степень распространения опухоли T_a — у 1 (1%), T_1 — у 104 (99%). Солитарная опухоль выявлена у 71 (67,6%) пациента, множественные — у 34 (32,4%). Размер опухоли варьировал от 4 до 60 мм (в среднем — 25 мм). В 4,8% случаев папиллярная опухоль сочеталась с карциномой *in situ*. Период наблюдения за больными составил в среднем 30 мес (от 3 до 105 мес).

Мы изучали клиническую эффективность 4 схем профилактики. Для этого больных распределили на 4 группы. В 1-ю группу вошли 26 больных, которым внутрипузырно вводили вакцину БЦЖ в дозе 50 мг еженедельно (на курс — 10 введений). 2-ю группу составили 27 больных. Митомицин С назначали им

в дозе 20 мг еженедельно в течение 4 нед, затем они получали лечение вакциной БЦЖ в дозе 50 мг 1 раз в неделю (на курс — 6 введений). В 3-й группе (25 больных) основной курс профилактики проводился так же, как и во 2-й группе (митомин С + БЦЖ), затем назначали поддерживающий курс БЦЖ в течение 2 лет (в дозе 50 мг каждые 3 мес). 4-ю группу составили 27 больных, которым вакцину БЦЖ в дозе 100 мг вводили еженедельно (на курс — 6 введений).

Наше исследование носило пилотный характер, поэтому распределение пациентов в ту или иную группу не было рандомизированным.

Наиболее часто в России вакцина БЦЖ используется в дозе 100—120 мг. Такая терапия позволяет снизить количество рецидивов до 16,5—39% [15—19]. Однако в работах зарубежных авторов показано, что низкие дозы (75 мг, 27 мг) оказывают такое же действие, как и стандартные дозы, а частота осложнений при этом снижается до 50%. Как уже отмечалось, практически нет работ, посвященных оценке эффективности редуцированных доз вакцины «Имунон», а также ее эффективности в сочетании с химиопрепаратами (митомин С) и назначением поддерживающих режимов иммунопрофилактики. Снижение частоты и степени выраженности побочных реакций при использовании внутрипузырной БЦЖ-терапии — актуальная проблема, так как цистит и дизурические явления встречаются в 80—90% случаев. Как правило, данные осложнения самостоятельно проходят в течение 1—3 сут, тем не менее в литературе имеются сообщения о летальных исходах, связанных с развитием БЦЖ-сепсиса. Использование нами вакцины БЦЖ в дозе 50 мг как в монорежиме, так и в сочетании с химиопрофилактикой (митомин С), а также назначение поддерживающей иммунотерапии было продиктовано указанными обстоятельствами.

В табл. 1 представлена характеристика больных в группах.

Как видно из этой таблицы, пациенты 4 групп практически полностью сопоставимы по сравниваемым параметрам. Тем не менее в 1-й группе количество больных, которые имели мультифокальный рост опухоли, было меньше (15%), чем в других группах (от 33 до 44%). У пациентов 4-й группы

Таблица 1. Характеристика больных в группах

Показатель	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Количество наблюдений	26	27	25	27
Средний возраст, годы	49,5	52,2	50,2	59
Солидарная опухоль, n (%)	22 (85%)	18 (67%)	16 (64%)	15 (56%)
Множественные опухоли, n (%)	4 (15%)	9 (33%)	9 (36%)	12 (44%)
Средний размер опухоли, мм	21	26	20	32
Время наблюдения, мес (среднее)	8—105 (36)	6—56 (25)	8—43 (26)	3—101 (31)

Таблица 2. Характеристика больных по категориям T, G

Показатель	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
T _a	1 (3,8)	0	0	0
T ₁	25 (96,2)	27 (100)	25 (100)	27 (100)
G ₁	0	2 (7,4)	1 (4)	1 (3,7)
G ₂	20 (76,9)	22 (81,5)	22 (88)	10 (37)
G ₃	6 (23,1)	3 (11,1)	1 (4)	16 (59,3)
Недифференцированный рак	0	0	1 (4)	0
Сопутствующий рак in situ	2 (7,7)	0	0	3 (11,1)

Примечание. В скобках — процент больных.

средний размер опухоли был больше (20—26 мм), чем у больных остальных групп.

Табл. 2 демонстрирует распределение больных в зависимости от степени анаплазии опухоли и глубины инвазии.

Из табл. 1,2 видно, что у больных 4-й группы в 44% случаев опухоль имела мультифокальный рост, средние размеры новообразований были > 3 см. Кроме того, у 59,3% пациентов имелась низкая (G₃) степень анаплазии опухоли. По данным ряда зарубежных и отечественных [14] авторов, таким больным показана цистэктомия из-за высокой вероятности прогрессирования заболевания.

На первом этапе лечения всем пациентам выполняли оперативное удаление видимых опухолей: ТУР — в 100 (95,2%) случаях; резекцию мочевого пузыря — в 5 (4,8%). После уменьшения воспалительных явлений больным проводили внутрипузырную профилактику рецидивов РМП.

Результаты

У 23 (88,5%) из 26 больных 1-й группы за время наблюдения рецидивов не отмечено. У 3 (11,5%) пациентов выявлен рецидив РМП. 2 больных выбыли из-под наблюдения через 14 и 18 мес. Рецидивы развились через 12, 16 и 38 мес (в среднем — через 22 мес). Во всех случаях рецидивные опухоли носили поверх-

Таблица 3. Результаты лечения больных РМП в различных группах

Группа больных	Количество больных	Количество больных с рецидивами, %	Среднее время возникновения рецидива, мес	2-летняя выживаемость, % общая	безрецидивная	скорректированная
1-я	26	11,5	22	91	84	94
2-я	27	14,8	24	89	86	92
3-я	25	8	11	91	93	95
4-я	27	40,7	14	93	64	97

ностный характер, степень анаплазии образований осталась прежней. Локализация первичной и рецидивной опухолей во всех 3 случаях была различная.

Во 2-й группе рецидив выявлен у 4 (14,8%) пациентов. 1 больной выбыл из-под наблюдения через 20 мес после установления диагноза. Рецидивы развились через 14, 15, 32 и 35 мес (в среднем — через 24 мес). Во всех случаях рецидивные опухоли носили поверхностный характер. Степень анаплазии рецидивных новообразований не изменилась (G_2) у 3 (75%) больных и снизилась (с G_2 до G_1) у 1 (25%) пациента. Локализация первичной и рецидивной опухолей во всех 4 случаях была различная.

В 3-й группе рецидив выявлен у 2 (8%) пациентов. Рецидивы развились через 4 и 18 мес (в среднем — через 11 мес). В 1 случае рецидив обнаружен через 4 мес после ТУР на месте первичной опухоли, еще у 1 больного (T_1G_4) рецидив выявлен через 18 мес после ТУР, кроме того, появились множественные метастазы в кости. 2 пациентов умерло от сопутствующих заболеваний через 24 и 26 мес.

У больных 4-й группы по сравнению с пациентами остальных 3 групп средние размеры опухоли были больше, как и процент низкодифференцированных опухолей (G_3). Всем больным после ТУР проведен курс внутривезикулярной иммунопрофилактики вакциной БЦЖ в дозе 100 мг один раз в неделю в течение

6 нед. У 11 (40,7%) пациентов выявлен рецидив РМП. Рецидивы развились через 3—55 мес после установления диагноза (в среднем — через 14 мес). У 8 из 11 пациентов рецидив заболевания выявлен на 1-м году наблюдения. В 1 (9%) случае рецидив носил инвазивный характер (T_3). У остальных пациентов рецидивная опухоль была поверхностная. Всем пациентам, у которых выявлен рецидив заболевания, выполняли повторную ТУР с последующим повторным курсом внутривезикулярной иммунопрофилактики.

Таким образом, хотя в данной группе в 44% случаев опухоль имела мультифокальный рост и в 59,3% случаев имела низкую (G_3) степень анаплазии, у 59,3% больных за время наблюдения рецидива не выявлено. У 8 из 11 больных рецидив развился на 1-м году наблюдения, у 1 — на 2-м году, у 1 — на 3-м и еще у 1 — на 5-м году после диагностики РМП.

Сравнение результатов лечения в группах показало, что за время наблюдения (в среднем — 30 мес) у 20 (19%) из 105 пациентов развились рецидивы РМП.

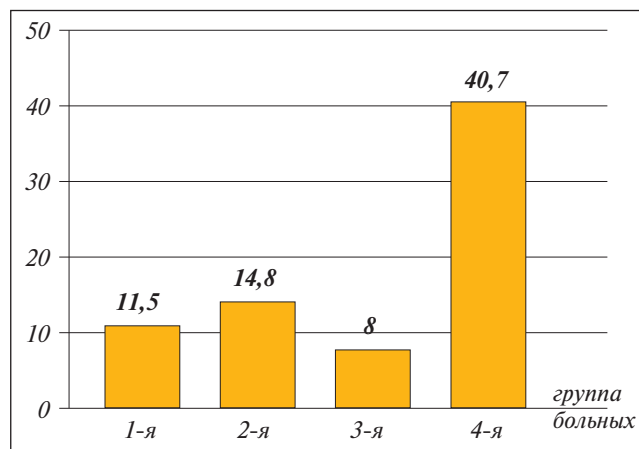
На рисунке представлена частота рецидивов РМП после различных видов комбинированного лечения.

Меньше всего рецидивов встречалось в 3-й группе (8%) больных. В 1-й и во 2-й группах рецидивы возникли в 11,5 и 14,8% случаев соответственно; в 4-й группе — в 40,7%. На рисунке видно, что значительное снижение частоты рецидивов (от 8 до 14,8%) происходит при использовании с адьювантной целью внутривезикулярно как иммунотерапии (вакцина БЦЖ в дозе 50 мг), так и комбинированной химиоиммунотерапии.

Назначение в послеоперационном периоде вакцины БЦЖ в дозе 100 мг позволило у 59,3% больных 4-й группы добиться ремиссии в течение более 2,5 лет, несмотря на высокую вероятность прогрессирования заболевания.

В табл. 3 представлены результаты 2-летней выживаемости у больных различных групп.

Таким образом, меньше всего рецидивов (8%) было у больных 3-й группы, которым после хирургического удаления видимых опухолей проводили внутривезикулярную химиоиммунотерапию с последующей поддерживающей терапией вакциной БЦЖ в дозе 50 мг. Безрецидивная 2-летняя выживаемость также была лучше (93%) у этих больных и статисти-



Частота рецидивов (в %) поверхностного РМП после лечения (ТУР+внутривезикулярная профилактика)

чески достоверно ($p < 0,05$) отличалась от таковой у больных 4-й группы, которые получали только иммунопрофилактику вакциной БЦЖ в дозе 100 мг.

Общая 2-летняя выживаемость у больных в целом составила от 89 до 93%, скорректированная — от 92 до 97%. Достоверных различий в общей и скорректированной 2-летней выживаемости между группами не выявлено ($p > 0,05$). Показатели общей и скорректированной 2-летней выживаемости в 1-й и 2-й группах были менее 100% ввиду того, что на момент окончания анализа не у всех пациентов время наблюдения было более 2 лет, кроме того, 3 больных выбыли из-под наблюдения в сроки от 14 до 20 мес.

Для оценки влияния прогностических факторов на выживаемость мы использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Анализ показал наличие тенденции к зависимости между размерами опухоли, возрастом больных, степенью анаплазии опухоли, количеством новообразований и выживаемостью в 1-й, 2-й и 4-й группах, однако данные статистически недостоверны ($p > 0,05$). В то же время в 3-й группе, в которой больным проводили химиоиммунопрофилактику с последующей поддерживающей иммунотерапией, зависимость между размером опухоли, возрастом пациентов и выживаемостью статистически достоверна ($p = 0,05$).

Таким образом, частота рецидивов после лечения составила в среднем 19%, что позволяет говорить о высокой эффективности внутрипузырной профилактики с использованием вакцины БЦЖ (в дозе 50 и 100 мг) как в монорежиме, так и в комбинации с митомицином С. Скорректированная 2-летняя выживаемость составила в среднем 94,5% (от 92 до 97%), что также подтверждает сделанные нами выводы. Отсутствие статистически достоверной зависимости между размером, количеством, степенью анаплазии опухолей, возрастом пациентов

и выживаемостью, вероятнее всего, связано с небольшим количеством больных в группах.

Переносимость профилактики в первых 3 группах была удовлетворительной. Отмеченные побочные реакции во время лечения, как правило, были непродолжительными и в подавляющем большинстве случаев позволили провести намеченное лечение в полном объеме (лишь у 1 больного 1-й группы и у 2 — 2-й лечение было прекращено после 9-го введения в связи с тем, что на момент очередной инстилляции сохранялись учащенное мочеиспускание и эпизоды макрогематурии).

Выводы

Результаты лечения 105 больных поверхностным РМП с неблагоприятным прогнозом свидетельствуют о том, что использование с адъювантной целью отечественной вакцины БЦЖ как в монорежиме (в редуцированной дозе 50 мг), так и в комбинации с внутрипузырной химиотерапией (митомицин С), а также проведение поддерживающего курса иммунопрофилактики позволяют добиться 2-летней безрецидивной выживаемости от 84 до 93%. При этом скорректированная 2-летняя выживаемость составила более 92%. Следовательно, снижение разовой дозы вакцины БЦЖ, использование ее в комбинации с химиопрофилактикой (митомицин С), а также назначение поддерживающей иммунотерапии не снизили эффективности адъювантного лечения. Умеренная токсичность при проведении адъювантной терапии позволила в подавляющем большинстве случаев провести намеченное лечение в полном объеме.

Использование с профилактической целью вакцины «Имурун» в стандартной дозе (100 мг раз в неделю в течение 6 нед) у больных поверхностным РМП с крайне неблагоприятным прогнозом (низкая степень анаплазии опухолей, мультифокальный рост, размеры > 3 см) позволяет добиться скорректированной 2-летней выживаемости более 95%, безрецидивной — 64%.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. — Медицина: РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2002. — 281 с.
2. Карякин О.Б. Комбинированное лечение местно-распространенного и распространенного рака мочевого пузыря. — Дис... докт. мед. наук. — Обнинск, 1996.
3. Клименко И.А., Романенко А.М. Эволюция предраковых заболеваний мочевого пузыря в процессе динамического наблюдения и лечения. // Урол. и нефрол. — 1987. — № 5. — С. 23—25.
4. Iborra J. et al. Intravesical chemoprophylaxis. Long term results. Analysis of 338 cases with a minimum follow up of 5 years. — 22-nd Congr. Soc. Int. Urol. — Sevilla, Spain, Nov. 3—7, 1991, Abstr. Book. — P. 213.
5. Lundbeck F., Bruun E., Bjarne C. et al. Intravesical therapy of noninvasive bladder tumors (stage Ta) with doxorubicin: initial treatment results and the long-term course // J. Urol. — 1988. — Vol. 139, №6. — P. 1212—1213.
6. Prout G.R., Bassil B., Griffin P. The treated histories of patients with Ta grade 1 transitional-cell carcinoma of the bladder // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121, №12. — P. 1463—1468.
7. Rubben H., Lutzeyer W., Fischer N. et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors // J. Urol. — 1988. — Vol. 139, №2. — P. 283—285.
8. Herr H.W., Waringer D.D., Fair W.R., Oettgen H.F. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year follow-up // J. Urol. — 1992; 147. — P. 1020—1023.
9. Kurth K.H., Debruyne F.J., Senge T. et al. Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell carcinoma: an EORTC randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and TUR-alone // Prog. Clin. Biol. Res. — 1985; 135—142.
10. Minervini R., Felipetto R., Viganò L. et al. Recurrences and progressions of superficial bladder cancer following long-term intravesical prophylactic therapy with mitomycin C instillation: 48 month follow-up // Urol. Int. — 1996; 56: 234—237.
11. Pagano F., Bassi P., Milani C., et al. Low dose BCG-Pasteur strain in the treatment of superficial bladder cancer: preliminary results // EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in superficial

bladder cancer. — New York, Alan R. Liss. — 1989. — P. 253—261.

12. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Робустов В.В., Морозов П.А. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря интерфероном альфа-2b (Интрон А) // 4-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. — 2001. — С. 2—6.

13. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 273.

14. Панахов А.Д. Лечение больных низкодифференцированным поверхностным переходо-клеточным раком мочевого пузыря. Дис... канд. мед. наук. — М., 2003.

15. Камалов А.А., Токарев Ф.В. Результаты лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря, получавших БЦЖ-иммунотерапию. 5-летнее наблюдение // 4-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. — 2001. — С. 60.

16. Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю. Сравнительная оценка эффективности применения БЦЖ и доксирубицина с целью профилактики рецидивирования опухолей мочевого пузыря после ТУР // 4-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. —

2001. — С. 67.

17. Нагорный В.М., Филиппов А.Г. Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после ТУР вакциной БЦЖ // 4-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. — 2001. — С. 71.

18. Старцев В.Ю., Пулин И.Л. Выбор метода адъювантной химиотерапии у больных поверхностным раком мочевого пузыря // Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике: Материалы конференции. — М., 2004. — С. 171.

19. Фигурин К.М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря. Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993.

Анализ качества жизни пациентов в течение первого года после радикальной позадилонной простатэктомии

О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, В.А. Няхин
РМАПО

Radical retropubic prostatectomy patients' quality of life analysis within the first year after the surgery

O.B. Loran, E.I. Veliev, V.A. Nyakhin

Radical retropubic prostatectomy is one of the most often used treatments for localized prostate cancer. An important part of surgery follow-up is quality of life assessment. Surveys before the prostatectomy and every 3 months (up to one year) after it were made. The matters of incontinence, erectile and bowel dysfunction and the worry caused by them and their influence on social activity and quality of life were focused on. None of the patients showed heavy incontinence. Only 23.1% of patients had to use adult diapers from time to time one year after the surgery. One year after the surgery none of the patients expressed any regret regarding the treatment choice or its aftermath. Radical retropubic prostatectomy for prostate cancer being made in centers where it's a routine surgery doesn't lead to any substantial incontinence or quality of life degradation.

За последние 30 лет во всех странах мира, в том числе и в России, отмечается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) и выявляется около 300 тыс. новых случаев заболевания в год [1, 2]. В странах Европейского Союза ежегодно диагностируется более 85 тыс. новых случаев заболевания, которое является причиной 9% всех смертей мужчин от рака [3].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — один из наиболее эффективных методов лечения локализованных форм РПЖ, позволяющий при правильном отборе больных добиваться 10- и 15-летней специфической выживаемости соответственно в 90 и 82% случаев [4]. В целом в ряде современных наблюдений частота поздних осложнений, ухудшающих физическую и социальную адаптацию и снижающих качество жизни после РПЭ, невысока. В первую очередь заслуживают внимания недержание мочи и нарушение эректильной функции [5, 6].

Традиционными критериями оценки эффективности лечения являются продолжительность жизни, физикальные и лабораторные данные. Однако они недостаточно точно отражают самочувствие пациента, его функциональное состояние, восприятие повседневной жизни и чувство удовлетворенности. Существуют различные определения качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, но всеми признается, что это многомерное понятие. КЖ показывает, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие меняется под влиянием заболевания и лечения, являясь главной или дополнительной целью лечения [7].

Материал и методы

С помощью опросника Prostate Cancer — Quality of Life [8] мы проводили анкетирование пациентов до операции (радикальная позадилонная простатэктомия — РПЭ) и затем каждые 3 мес в течение 1 года. Все пациенты, согласившиеся участвовать в исследо-