

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ

Ю.С.Сидоренко, Е.М. Франциянц, М.В. Гадзиян, Н.В. Мусиенко

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»,
г. Ростов-на-Дону*

Предложен метод ранней повторной цистоскопии и трансуретральной резекции, дополненный химиоиммунотерапией на компонентах аутокрови у больных поверхностным раком мочевого пузыря, имеющих неблагоприятные прогностические признаки течения опухолевого процесса. При комбинированном лечении по разработанной методике в течение трехлетнего периода наблюдения рецидивы диагностированы в 13,6 %, при этом инвазивный рост рецидивов отмечен в 4,5 % случаев. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности существенного снижения уровня рецидивирования и прогрессирования в инвазивный рак неблагоприятных вариантов поверхностных опухолей мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, химиоиммунотерапия.

NOVEL APPROACHES TO TREATMENT OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER WITH UNFAVOURABLE PROGNOSTIC FACTORS

Yu.S. Sidorenko, E.M. Frantsiyants, M.V. Gadziyan, N.V. Musienko

Rostov Research Cancer Institute of Russian Medical Technologies, Rostov-na-Donu

Patients with superficial bladder cancer having unfavorable prognosis received combined modality treatment including early repeated cystoscopy and transurethral resection followed by chemoimmunotherapy on autoblood components. Disease recurrence at a follow-up of 3 years was diagnosed in 13.6% of patients, invasive cancer was observed in 4.5% of patients. Results of the study showed a significant reduction in the rate of disease recurrence and progression to invasive cancer of unfavorable factors of superficial bladder tumors.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, chemoimmunotherapy.

Прогностически неблагоприятные варианты поверхностного рака мочевого пузыря относятся к наиболее часто рецидивирующим опухолям. Частота рецидивов, даже при применении всех современных методов лечения, составляет 80–90 %. Прогрессирование заболевания с инвазией поверхностно-мышечного слоя достигает 46 % [1, 2]. Как известно, все поверхностные опухоли мочевого пузыря с учетом прогностических факторов разделены на следующие группы риска: низкого – единичные опухоли T_aG_1 , менее 3 см в диаметре; высокого – T_1G_3 , множественные или часто рецидивирующие опухоли, размером более 3 см в диаметре; умеренного – остальные поверхностные опухоли T_{a-1}, G_{1-2}, Tis [3].

Неудовлетворительные результаты стандартной терапии больных, имеющих неблагоприятный вариант поверхностного рака мочевого пузыря, побудили нас начать поиск дополнительных методов лечения. Учитывая причины раннего рецидивирования и прогрессии поверхностного рака мочевого пузыря

(резидуальные опухоли, не удаленные во время трансуретральной резекции, опухоли, не визуализируемые обычными способами, имплантация опухолевых клеток при трансуретральной резекции, агрессивная биология опухоли), нами был предложен метод ранней повторной цистоскопии и трансуретральной резекции (ТУР), дополненный химиоиммунотерапией на компонентах аутокрови.

Материал и методы

Основой настоящего исследования послужили данные о 44 больных раком мочевого пузыря $T_1N_0M_0$ с неблагоприятными факторами прогноза, перенесших хирургическое лечение в урологическом отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института в период с 2000 по 2005 г. включительно (табл.1).

Спустя 1,5–2 мес после трансуретральной резекции с послеоперационной внутрипузырной инсталляцией цисплатина больным выполняли

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания, степени дифференцировки опухоли и размеру опухолевых узлов

TNM	Количество больных	
	Абс. ч.	%
T ₁ N ₀ M ₀ , G ₁ , G ₂ , ≥3 см	15	34,1
T _{1m} N ₀ M ₀ , G ₁ , G ₂ , ≤3 см	12	27,3
T _{1m} N ₀ M ₀ , G ₁ , G ₂ , ≥3 см	7	15,9
T ₁ N ₀ M ₀ , G ₃	8	18,2
T _{1m} N ₀ M ₀ , G ₃	2	4,5
Всего	44	100

повторную ТУР. При морфологическом исследовании операционного материала, полученного после выполнения повторной ТУР, установлено, что у 23 (52,3 %) пациентов были обнаружены резидуальные опухоли. При этом 43,5 % всех резидуальных опухолей локализовались в зоне первичного опухолевого очага.

Через 1–1,5 мес после второй операции больных вновь госпитализировали, при отсутствии воспалительного процесса в мочевом пузыре проводили адьювантное лечение. Терапию начинали с ежедневного забора из локтевой вены больного 100 мл крови в стандартный флакон с глюгициром. Путем седиментации получали плазму и клеточную взвесь крови. С 1 по 3 дни лечения в мочевой пузырь через мягкий катетер вводили по 20 мг платины, инкубированной 30 мин при температуре 37°C с 50 мл аутоплазмы на фоне стандартной схемы гипергидратации с форсированным диурезом. В 4-й и 5-й дни внутрипузырно вводили по 50 мг вакцины БЦЖ, инкубированной 30 мин при температуре 37°C с 50 мл аутоплазмы. Клеточную взвесь, полученную после забора плазмы крови, в 1-й день инкубировали с 800 мг/м² гемзара 30 мин при температуре 37°C и после проведения манипуляций, связанных с внутрипузырной химиотерапией, реинфузировали больному внутривенно капельно. В последующие 4 дня ежедневно инкубировали 30 мин при температуре 37°C с циклофосфаном в дозе 200 мг/м² и реинфузировали больному внутривенно капельно. Всего проводили 3 курса адьювантной терапии с перерывом в 2 дня, т.е. лечение занимало 3 нед.

Результаты исследования

Все больные переносили терапию удовлетворительно. За исключением 3 больных, которым лечение пришлось прерывать на срок 14 дней в связи с возникшими осложнениями, остальные завершили адьювантную терапию в запланированные сроки. Наиболее частое осложнение химиотерапии, каким является лейкопения, встречалось менее чем у половины больных. При этом лейкопения I–II степени у разных больных возникала в течение всего периода лечения, т.е. после 1, 2 и 3-го курсов, данное осложнение купировалось медикаментозно, перерывов в лечении не требовалось. Не отмечено ни одного случая лейкопении III–IV степени. При назначении препаратов платины пациенты получали превентивную симптоматическую терапию, направленную на создание гипергидратации, форсированного диуреза, что в большинстве случаев позволило избежать выраженных побочных реакций. Нефротоксичность I степени развилась у 2 больных в виде кратковременной азотемии, что потребовало соответствующей корректирующей терапии в течение 2 нед. Гастроинтестинальная токсичность проявлялась тошнотой, однократной рвотой, преходящими функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Эти осложнения купировались самостоятельно без медикаментозной коррекции. В целом, следует отметить, что применение аутоплазмы для внутрипузырного и клеточной взвеси аутокрови для внутривенного введения химиопрепаратов позволило значимо избежать побочных ток-

Таблица 2

Частота побочных реакций, связанных с внутривезикулярным введением БЦЖ у больных поверхностным раком мочевого пузыря

Цистит	Гранулематозный простатит	Микрогематурия	Макрогематурия	Пиурия	Тошнота, рвота	Лихорадка	Общий дискомфорт
44 (100 %)	2 (4,5 %)	44 (100 %)	5 (11,4 %)	44 (100 %)	9 (20,5 %)	10 (22,7 %)	14 (31,8 %)

Таблица 3

Частота возникновения рецидивов у больных раком мочевого пузыря в зависимости от наличия неблагоприятных факторов

Характеристика первичной опухоли	Сроки наблюдения (%)		
	12 мес	24 мес	36 мес
$T_{1m}N_0M_0(G_3)$ (n=2)	-	1 (50,0)	-
$T_1N_0M_0(G_3)$ (n=8)	-	2 (25,0)	-
$T_1N_0M_0(\geq 3 \text{ см})$ (n=15)	-	-	1 (6,7)
$T_{1m}N_0M_0(<3 \text{ см})$ (n=12)	-	1 (8,3)	-
$T_{1m}N_0M_0(\geq 3 \text{ см})$ (n=7)	1 (14,3)	-	-

сических реакций, обычно сопровождающих цитостатическую терапию.

Были исследованы реакции со стороны мочевого пузыря, связанные с инсталляцией препарата «Имурон» (табл. 2). Показано, что у всех больных имел место неспецифический цистит, микрогематурия и пиурия. Макрогематурия в процессе лечения наблюдалась у 4 (9,1 %) пациентов. Особо следует остановиться на таком грозном осложнении внутривезикулярной БЦЖ-терапии, каким является гранулематозный простатит. Последний, по данным литературы, встречается примерно у четверти больных [2]. Очевидно, что использование аутоплазмы для внутривезикулярного введения химио- и иммунопрепаратов позволило значительно снизить частоту гранулематозного простатита, который в нашем исследовании развился лишь у 2 больных.

При динамическом наблюдении в первый год (через 9 мес после операции) рецидив рака мочевого пузыря обнаружен у 1 больного (табл. 3). Первично этот пациент имел 3 очага опухоли, два из которых были больше 3 см ($T_{1m}N_0M_0, \geq 3 \text{ см}$), рецидив возник на месте одной из них и был гистологически верифицирован как инва-

зивный рак $T_{2a}N_xM_0$. Размер рецидивной опухоли диагностирован в срок 12–24 мес после операции. Первично 1 пациент оперирован по поводу рака мочевого пузыря $T_{1m}N_0M_0(G_3)$, т.е. также имело место сочетание двух неблагоприятных признаков. Рецидив размером 1,5 см имел инвазивный характер роста и был расценен как $T_{2a}N_xM_0$. У 2 больных изначально был диагностирован процесс $T_1N_0M_0(G_3)$, размером не более 3 см. Рецидивная опухоль в одном случае была умереннодифференцированной (G_2), во втором – низкодифференцированной (G_3), но имела стадию T_a . Размер рецидивов в обоих случаях не превышал 1,5 см. Еще у 1 пациента с выявленным в этот срок рецидивом первично был диагностирован многофокусный процесс – 2 опухоли мочевого пузыря. Рецидив размером около 2 см возник на месте одной из них, представлял собой умереннодифференцированный рак (G_2). У 1 больного с опухолью мочевого пузыря $T_1N_0M_0(\geq 3 \text{ см})$ рецидив умереннодифференцированного рака размером около 2,5 см возник через 31 мес после лечения (табл. 3). Двум больным с инвазивным рецидивным

процессом выполнена цистэктомия, 4 пациентам – повторная ТУР и в дальнейшем проводился курс внутривезикулярной иммунотерапии (БЦЖ). Повторных рецидивов у этих больных не отмечено.

Таким образом, при трехлетнем наблюдении у больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП), которым проводилось лечение с использованием после повторной ТУР химиоиммунотерапии на аутосредах организма, рецидивы диагностированы в 13,6 % случаев. При этом инвазивный рост повторных опухолей отмечен у 2 (4,5 %) пациентов. Результаты применения разработанной методики комбиниро-

ванного РМП свидетельствуют о возможности существенного снижения уровня рецидивирования наиболее неблагоприятных вариантов поверхностных опухолей мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фигурин К.М.* Внутривезикулярная химиотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря: возможности повышения эффективности и перспективы // Онкоурология. 2006. № 3. С. 60–66.
2. *Харченко В.П., Каприн А.Д., Ставицкий Р.В. и др.* Интервенционная радиология. Рак мочевого пузыря. М., 2002. 144 с.
3. *Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al.* Guidelines on bladder cancer // Eur. Urol. 2002. Vol. 41, № 2. P. 105–112.

Поступила 1.04.08