

13. Kaasinen E., Rintala E., Pere A.K. et al. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon- α 2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J Urol* 2000; 164(1): 47–52.
14. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P.U. et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003; 43(6): 637–45.
15. Guinan P., Richardson C., Hanna M. et al. BCG in the management of superficial bladder cancer. In: *Therapeutic Progress in Urologic Cancers*, New York: Alan R Liss; 1989. p. 447–53.
16. Koontz W.W. Jr, Heney N.M., Soloway M.S. et al. Mitomycin for patients who have failed on thiotepa. *Urology* 1985; 26 (Suppl) : 30–1.
17. Nadler R.B., Catalona W.J., Hudson M.A., Ratliff T.L. Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol* 1994; 152: 367–73.
18. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
19. Herr H.W. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762.
20. Lundholm C., Norlen B.J., Ekman P. et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1): 372–6.
21. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.
22. Rintala E., Jauhainen K., Rajala P. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. The Finnbladder Group. *J Urol* 1995; 154(6): 2050–3.
23. Rintala E., Jauhainen K., Kaasinen E. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder group. *J Urol* 1996; 156: 56.
24. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161(4): 1124–7.
25. Witjes J.A., van der Meijden A.P., Sylvester L.C. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacillus Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52(3): 403–10.

Отдаленные результаты лечения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имулон»

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA WITH «IMURON» BCG VACCINE

K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Intravesical immunotherapy with the BCG vaccine «Imuron» along with courses of maintenance therapy has been performed in 25 patients. During a more than 10-year follow-up, there are 20 (80%) survivors; of them 15 (75%) patients have no recurrences. The used treatment regimen is effective and allows a long monitoring of the disease with the good quality of life. The occurrence of recurrences in 5 (25%) patients in the late period of the follow-up (after 8-13.5 years) leads to the conclusion that patients should be long followed up by an oncurologist and undergo cytoscopic studies with photodynamic diagnosis

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных неопластических заболеваний; в России в структуре онкологической заболеваемости на его долю приходится 2,7%. Число больных с I–II стадиями РМП среди пациентов с впервые установленным диагнозом постепенно увеличивается, в 2003 г. этот показатель составлял 50,8% [1].

Основной причиной неудовлетворительных исходов при поверхностном РМП является частое и раннее рецидивирование опухоли после лечения. Согласно современным представлениям, лечение поверхностного РМП должно состоять из удаления новообразования, профилактики рецидивов и предупреждения инвазивного роста опухоли [2].

Эффективность вакцины БЦЖ, по мнению многих авторов, зависит от двух факторов: количества колоний, формирующих группу, и их жизнеспособности. Разные авторы используют различные длительность лечения, режимы и дозы этой вакцины для терапии рецидива поверхностного РМП. В основном применяется 6-недельный курс с различными дозами вакцины [3, 4]. Однако многие авторы считают, что при рецидивах поверхностного РМП и после основного цикла лечения необходим курс поддерживающей терапии [4, 5]. М.Г. Нанна и соавт. [6] приводят результаты лечения различными штаммами (5 штаммов) и отмечают, что полная регрессия опухоли достигнута в 39,4–100% случаев. J.A. Mitjes и соавт. [7] указывают, что эффективность лечения рецидивов

Таблица 1. Характеристика больных, получавших внутривезикулярную иммунотерапию вакциной «Имулон»

Пол (м/ж)	13/12
Возраст, годы	22–73 (средний – 53,1)
Переходно-клеточный рак	25
Гистологическая дифференцировка:	
G ₁	8
G ₂	13
G ₃	4
Сопутствующие заболевания	14 (56%)

рые получали внутривезикулярную иммунотерапию вакциной БЦЖ «Имулон».

Диагноз рецидива рака подтверждался морфологическим исследованием после биопсии опухолевых образований. В тех случаях, когда больные поступали из других лечебных учреждений, диагноз поверхностного РМП ставили на основании выписки из истории болезни и гистологического заключения по ме-

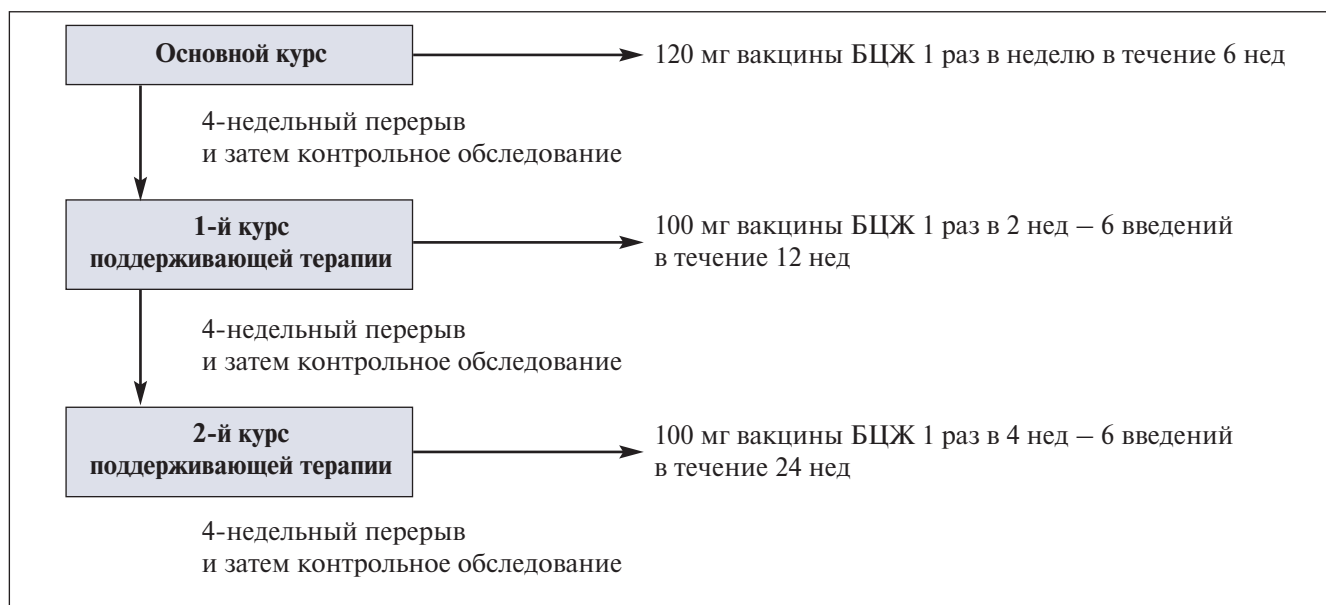


Схема внутривезикулярной иммунотерапии вакциной «Имулон» больных с рецидивами поверхностного РМП

поверхностного РМП, по данным различных клиницистов, составляет 63–100%. Однако результаты длительного наблюдения за пациентами после внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ отражены в небольшом количестве работ (А. М'Лисс, M.D. Hundson, J. Adam, M.D. Gerber и др.).

С 1988 г. на базе урологического отделения (руководитель — проф. Б.П. Матвеев) РОНЦ РАМН (Москва), урологического отделения (руководитель — докт. мед. наук О.Б. Карякин) МРНЦ РАМН совместно с лабораторией препаратов для профилактики и диагностики туберкулеза (заведующий — докт. мед. наук Д.Т. Леви) ГИСК им. Л.А. Тарасевича и НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея проводилось исследование вакцины БЦЖ «Имулон». Препарат зарегистрирован Минздравом РФ (№ 98/115/9 от 08.06.1998) и разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску.

Материал и методы

С 1988 по 1993 г. в исследование включено 25 больных с рецидивом поверхностного РМП, кото-

му первичного лечения. Возраст больных был от 22 до 73 лет, в среднем — 53,1 года. Мужчин было — 13 (52%), женщин — 12 (48%).

Характеристика больных с рецидивами поверхностного РМП, леченных вакциной «Имулон», представлена в табл. 1. Средний безрецидивный период после первичного лечения составил 11,9 мес. После установления первичного рецидива РМП до поступления в институт 7 (28%) больным неоднократно проводились электрокоагуляции, 1 (4%) больному — внутривезикулярная химиотерапия Тио-ТЭФ, 5 (20%) — повторные резекции мочевого пузыря.

При трансабдоминальном и трансректальном (трансвагинальном) УЗИ мочевого пузыря у 7 (28%) больных опухоль имела отображение, из них у 3 (12%) констатировано множественное поражение слизистой мочевого пузыря, у 15 (60%) пациентов опухоль УЗ-отображения не имела, у 14 (56%) из 25 больных было до 5 рецидивов опухолей в мочевом пузыре, у 8 (32%) — от 5 до 10 и у 3 (12%) — более 10.

Таблица 2. Эффективность внутривузырной иммунотерапии вакциной «Имулон»

Регрессия	Через 4 нед после основного курса	Через 4 нед после 1-го курса поддерживающей терапии	Через 4 нед после 2-го курса поддерживающей терапии
Полная (100%)	11 (44)	17 (68)	19 (76)
> 50%	10 (40)	5 (20)	4 (16)
< 50%	4 (16)	3 (12)	2 (8)
Прогрессирование	—	—	—

Примечание. В скобках — процент больных.

Таким образом, у 22 (88%) больных цистоскопически определялось до 10 опухолей.

Показаниями для лечения вакциной «Имулон» у больных с рецидивами поверхностного РМП являлись:

- множественное поражение мочевого пузыря поверхностными рецидивными опухолями;
- неэффективная предшествующая внутривузырная химиотерапия;
- отказ больного от цистэктомии или противопоказания к ней в связи с сопутствующими заболеваниями.

Противопоказаниями для внутривузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ служили:

- наличие туберкулеза в анамнезе;
- сопутствующие аллергические заболевания;
- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы с остаточной мочой > 50 мл;
- наличие в анамнезе второго рака, за исключением базалиомы;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Лечение проводилось по разработанному в отделении протоколу и состояло из ряда преемственных этапов (см. схему).

Больным после опорожнения мочевого пузыря эластическим одноразовым катетером Тимана вводили в мочевой пузырь 120 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора. Для равномерного контакта препарата со всей поверхностью слизистой мочевого пузыря больные каждые 15 мин в течение 2 ч меняли положение тела. В последующем пациенты самостоятельно опорожнялись мочевой пузырь. Препарат вводили строго 1 раз в неделю в течение 6 нед. Через 4 нед после окончания основного 6-недельного курса лечения, при котором клиника цистита, как правило, исчезала, проводили контрольное обследование. Брали кровь для иммунологического исследования, цистоскопию проводили с помощью операционного цистоскопа. По показаниям выполняли УЗИ мочеполовой системы, биопсию, динамическую сцинтиграфию почек.

Пациентов с полной или частичной регрессией опухоли, стабилизацией процесса, удовлетворительной переносимостью лечения переводили на поддерживающую терапию, состоящую из двух курсов. 1-й курс поддерживающей терапии заключался в том, что через 4 нед после окончания основного курса внутривузырно вводили 100 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора, 1 раз в 2 нед в

течение 12 нед, затем делали перерыв на 4 нед и проводили контрольное обследование.

После обследования приступали ко 2-му курсу поддерживающей терапии: 100 мг препарата вводили 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. За 54 нед лечения пациентам было введено по 1920 мг вакцины БЦЖ «Имулон». Контрольное обследование проводили через 4 нед после окончания этого курса терапии, в последующем — каждые 3 мес в течение 2 лет. В дальнейшем при отсутствии опухоли больных обследовали 1 раз в год.

При внутривузырной иммунотерапии возможны побочные эффекты, чтобы их избежать, пациенты должны соблюдать правила гигиены (препарат из мочевыводящих путей не должен попасть на руки и тем более на кожу лица и в глаза). Для снижения побочных реакций в процессе лечения назначали уроантисептики, при повышении температуры тела выше 38°C — парацетамол (1 г), при кратковременной гематурии — гемостатическую терапию. Как правило, побочные эффекты исчезали до следующего введения препарата и не являлись показанием к прерыванию лечения. Лечение проводили амбулаторно под наблюдением уролога.

Результаты

Регрессию опухоли оценивали через 4 нед после основного курса лечения и после курсов поддерживающей терапии. При цистоскопическом исследовании определяли объем мочевого пузыря, состояние его слизистой, при явно видимой опухоли — ее размеры после лечения и распространенность, характер, количество опухолей, состояние слизистой на месте бывшей опухоли. Оценивали наличие или отсутствие гранулематозных очагов, состояние устьев мочеточника. Отсутствие видимых опухолей и появление очаговой гиперемии на месте предыдущих опухолей — свидетельство положительного результата лечения. По показаниям исследовали мочу на наличие флоры и чувствительность к антибиотикам. Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, проведение поддерживающих курсов терапии увеличило процент

больных с полной регрессией. При регрессии опухоли > 50% или стабилизации процесса после окончания лечения больных подвергали оперативному лечению. Цистэктомия выполнена у 1 (4%) больного, лазерная деструкция опухолей — у 3 (12%), трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря — у 2 (8%). При переводе больных на поддерживающую терапию переносимость лечения была лучше, побочных эффектов практически не наблюдали. Местная реакция на внутривезикулярное введение вакцины БЦЖ в виде поллакиирии и болезненного мочеиспускания отмечается у большинства больных. Она развивается после 3–4 инстилляций препарата и длится от нескольких часов до 1 сут. Реже имеет место выраженная дизурия, которая длится до 2–3 сут. Эти явления наблюдаются к концу основного курса лечения. На боль в области мочевого пузыря указали 16 (64%) пациентов, как правило, она развивается после 4–5-го введения вакцины и редко при поддерживающей терапии. Терминальная гематурия отмечена у 8 (32%) больных. Повышение температуры тела более 38°C имело у 9 (36%) пациентов, конъюнктивит — у 2 (8%) пациентов. Как правило, все эти побочные реакции к началу следующего введения препарата исчезали или были настолько незначительны, что не являлись противопоказаниями к продолжению иммунотерапии.

Описанные в литературе случаи сепсиса, аллергические реакции в нашем исследовании не отмечены. Соблюдение пациентами правил гигиены, применение одноразовых уретральных катетеров существенно снижают количество осложнений лечения.

За 5 лет наблюдения получены следующие результаты: в первые 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 100%, через 4 года — 95,56%, через 5 лет — 91,0%. Для оценки выживаемости использовали так называемый моментный метод расчета выживаемости Каплана — Мейера и N.C. Mantel при продолжительности наблюдения 1 год.

Длительность наблюдения за больными после лечения составила от 10,8 года до 15 лет, в среднем — 11,9 года.

Из 25 пациентов, получавших внутривезикулярно иммунотерапию вакциной «Имулон», в различные сроки после лечения умерли 5 (20%): у 1 пациента, умершего через 7 лет после окончания лечения, появились метастазы в легкие и местный рецидив, у остальных 4 (16%) причиной смерти стала сердечно-сосудистая патология. 20 больных живы, у 5 (25%) из них через 8–13,5 года наблюдения констатирован морфологически подтвержденный повторный поверхностный рецидив РМП. ТУР рецидивных опухолей проведена 3 больным, радикальный курс дистанционной лучевой терапии — 1, выполнена трансуретральная лазерная деструкция — 1.

Таким образом, из 25 больных, получавших внутривезикулярную иммунотерапию вакциной «Имулон», более 10 лет живы 20 (80%), из них 15 (75%) без рецидива РМП. Появление рецидивов в поздние сроки наблюдения позволяет сделать вывод, что после констатации полной регрессии опухоли пациенты должны длительно наблюдаться онкоурологом, при этом их обследование должно обязательно включать в себя цистоскопию, желательно с фотодинамической диагностикой, так как лучевые методы обследования (УЗИ, компьютерная томография органов малого таза) в большинстве случаев не визуализируют мелкие стелющиеся опухоли. Внутривезикулярная иммунотерапия вакциной «Имулон» при рецидивах поверхностного РМП является эффективной при правильном отборе больных для лечения и адекватном его проведении. Такая терапия позволяет длительно контролировать заболевание при хорошем качестве жизни пациента. Использование фотодинамической диагностики по показаниям в отдаленные сроки наблюдения у этой группы больных, вероятно, позволит на длительное время предохранить мочевой пузырь от рецидива опухоли. При выявлении в отдаленные сроки рецидива и эндоскопическом удалении опухоли возможность введения вакцины «Имулон» должна стать предметом дальнейшего изучения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М. 2005.
2. Карякин О.Б. Факторы прогноза у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Обнинск 1997.
3. Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary bacillus Calmette- Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. J Urol (Baltimore) 1976;116:180–3.
4. Фигурин К.М. Клиническая онкоурология. М. 2003;271–93.
5. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. Eur Urol 2000;37 (Suppl 1): 9–15.
6. Hanna M.G., De Iager R., Guinan P. et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine for Tuberculosis: Antitumor effect in Experimental Animals and Humans. Vaccine Research 1992;1(2):69–91.
7. Mitjes J.A., Van der Meijden A.P. et al. A randomized prospective staid comparing intravesical instillations of Mitomycin — C, BCG TICE and BCG RIVM in pTa-pT1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Eur J Cancer 1993;12:1672.