

© К. М. Фигурин, Б. В. Кудашев, 1998
УДК 616.62-006.6-08

К. М. Фигурин, Б. В. Кудашев

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

НИИ клинической онкологии

Значительная роль в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) отводится системной предоперационной (неоадьювантной) химиотерапии (ХТ). Наиболее часто используют комбинации химиопрепаратов с обязательным включением цисплатина и метотрексата [3, 6]. Препараты интерферона не нашли широкого применения при инвазивном РМП, хотя имеются сообщения о том, что у больных РМП, рефрактерным к «стандартной» ХТ, может быть получен объективный эффект при использовании сочетания 5-фторурацила и интерферона [5]. Кроме того, имеется значительное число публикаций об успешном применении интерферона при поверхностном РМП [2, 7]. Имеются и теоретические предпосылки к использованию интерферона при РМП: обнаружено, что число рецепторов к интерферону в опухолевой ткани более чем в 2 раза превышает таковое в нормальном эпителии мочевого пузыря [4]. Учитывая изложенное, мы посчитали целесообразным изучить эффективность сочетания «стандартной» системной ХТ и интерферона при инвазивном РМП.

Материалы и методы. В исследование включались следующие больные: 1) с переходноклеточным РМП или смешанными опухолями, включающими наряду с переходноклеточным плоскоклеточный рак или аденокарциному; 2) с гистологически доказанной мышечной инвазией или подтверждением наличия инвазивной опухоли данными КТ и УЗИ; 3) с опухолью менее 7 см в диаметре, в стадии T2 (только G3), T3; N0, NX; M0; 4) первично неслечные больные или больные более чем через 3 мес после эндоскопических или хирургических резекций; 5) имеющие гломерулярную фильтрацию более или равную 60 мл/мин; 6) число лейкоцитов более или равное $4.0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$; 7) возраст больных не лимитирован. Общий статус 0—2, по классификации ВОЗ.

В исследование не включались больные, имеющие: 1) чистый плоскоклеточный рак или аденокарциному; 2) ранее проведенное лечение РМП, кроме эндоскопической или хирургической резекции; 3) гломерулярную фильтрацию менее 60 мл/мин, число лейкоцитов менее $4.0 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$; 4) прочие сопутствующие опухоли или серьезные заболевания, при которых проведение ХТ сомнительно.

Обследование больных, кроме общего осмотра, определения роста и массы, включало цистоскопию, ТУР-биопсию, бимануальную пальпацию, КТ и УЗИ органов таза, печени, почек; экскреторную урографию, рентгенографию грудной клетки, скенирование костей, клиническое и биохимическое исследование крови, определение гломерулярной фильтрации.

Предполагался следующий план лечения; проводятся 4 курса ХТ по модифицированной схеме MVAC: метотрексат, 20 мг/м², дни 1-й и 8-й, винбластин, 4 мг/м², дни 1-й и 8-й, адриамицин, 30 мг/м², день 2-й, цисплатин 100 мг/м², день 2-й; интервалы между курсами 28 дней. Во время перерывов в ХТ больные получают интрон А (интерферон а-2В, препарат фирмы «Шеринг-Плау», США). Последний назначается подкожно по 3 млн ед. 3 раза в неделю. Первое введение интрона А начинается на 11-й день лечения (первым днем лечения считается первый день ХТ). На 29-й день начинается следующий курс ХТ.

Все больные получают 2 курса лечения с последующим контрольным обследованием, включающим цистоскопию и УЗИ. Больные, у которых после 2 курсов нет эффекта или наблюдается прогрессирование, исключаются из протокола, и их лечение осуществляется по другим планам, оптимальным для пациентов. У больных

К. М. Фигурин, Б. В. Кудашев

INTERIM RESULTS OF CHEMOIMMUNOTHERAPY FOR INVASIVE CANCER OF THE BLADDER

Research Institute of Clinical Oncology

Systemic preoperative (neoadjuvant) chemotherapy (CT) plays an important part in treatment for invasive bladder cancer (BC). Drug combinations including cisplatin and methotrexate are most common [3, 6]. Interferon therapy failed to become an important component of invasive BC treatment, though 5-fluorouracil and interferon combination was reported efficient in some cases with invasive BC refractory to standard chemotherapy [5]. Besides, there are a number of publications of successful interferon therapy for superficial BC [2, 7]. There is also theoretical rationale for the use of interferon in BC: it was found that the number of interferon receptors in the tumor is twofold greater than in normal bladder epithelium [4]. We considered reasonable to study effect of standard systemic CT in combination with interferon on invasive BC.

Materials and Methods. Patients meeting the following inclusion criteria were entered into this study: 1) transitional-cell BC or mixed tumors including transitional-cell and squamous-cell carcinoma or adenocarcinoma; 2) verification of muscular invasion by histological or computed tomography/ultrasound findings; 3) tumor less than 7 cm in diameter, stages T2 (only G3), T3; N0, NX; M0; 4) no previous treatment and no endoscopic or surgical resection within 3 months before treatment start; 5) glomerular filtration ≥ 60 ml/min; 6) WBC count $\geq 4.0 \cdot 10^9/\text{l}$ and platelet count more than $100 \cdot 10^9/\text{l}$; 7) age unlimited. WHO performance status 0-2.

The exclusion criteria were: 1) pure squamous-cell carcinoma or adenocarcinoma; 2) previous treatment for BC, except for endoscopic or surgical resection; 3) glomerular filtration less than 60 ml/min, WBC less than $4.0 \cdot 10^9/\text{l}$ or platelet count less than $100 \cdot 10^9/\text{l}$; 4) concurrent tumors or severe diseases that could compromise CT results.

Patients' examination included measurement of body weight and height, cystoscopy, TUR biopsy, bimanual palpation, computed tomography and ultrasound of the pelvis, liver, kidneys; excretory urography, chest x-ray, bone scan, total blood count and blood biochemistry analysis, measurement of glomerular filtration.

Treatment design was as follows: 4 CT cycles by modified MVAC schedule: methotrexate 20 mg/m², days 1 and 8, vinblastine 4 mg/m², days 1 and 8, adriamycin 30 mg/m² day 2, cisplatin 100 mg/m², day 3; intercycle interval 28 days. During the intervals the patients received introne A (interferon a-2B, Schering-Plough, USA). The drug was administered subcutaneously at 3 million units 3 times a week. The first dose of introne A was given on day 11 (day 1 was the day of CT start). Day 29 was the day of the next CT cycle start.

All the patients received 2 CT cycles with check examination including cystoscopy and ultrasound to follow. The patients not responding to or presenting with disease progression after the first two CT cycles were excluded from the protocol and their further treatment was carried out by other optimal plans. Responders (complete or partial) to the first two CT cycles received another two CT cycles.

Check examination was repeated at 3 weeks after cycle 4. The examination included cystoscopy, bimanual palpation, computed tomography and ultrasound of the pelvis, liver, kidneys, bone scan, complete blood count and blood biochemistry study, TUR biopsy.

Patients with partial response to 4 CT cycles could undergo surgery. Bladder conservation surgery consisted of TUR or bladder resection. Cases with indications to cystectomy or radiotherapy received optimal treatment.

Results and Discussion. The treatment was given to 11 males (see the table), mean age 54.1 (41-73) years. In 6 cases the muscle invasion was confirmed histologi-

Таблица

Table

MVAC + интрон А при раке мочевого пузыря
MVAC + introne A in BC

№ п/п	Стадия	Результат 2 курсов ХТ	Лечение после 2 курсов ХТ	Результат 4 курсов ХТ	Лечение после 4 курсов ХТ	Стадия после операции	Отдаленные результаты
1*	T2—3 G3	ПР+ / CR+	—	ПР / CR	ТУР / TUR	Опухоли не обнаружено No tumor discovered	11 мес б/п 11 months d-f
2*	T2—3 G3	ПР / CR	—	Выбыл из-под наблюдения / Lost to follow-up			
3*	T2—3 G3	ЧР / PR	—	ЧР / PR	ТУР / TUR	Ta G3	3 года б/п 3 years d-f
4*	T2—3 G3	ЧР / PR	—	ЧР / PR	Резекция МП Bladder resection ТУР / TUR	Опухоли не обнаружено No tumor discovered	3 года 4 мес б/п 3 years 4 months d-f
5*	T2 G3	Обследование не проводилось / No examination					1 год б/п 1 year d-f
6	T2 G2	БЭ / NR	ЦЭ / CE			T2 G3	1 год 9 мес б/п 1 year 9 months d-f
7*	T2—3 G2	ПР+ / CR+	—	ПР / CR	—	—	2 года б/п 2 years 4 months d-f
8	T3 G3	ЧР / PR	—	ЧР / PR	ЦЭ / CE	T3a	1 год 4 мес б/п 7 months d-f
9	T3 G2	БЭ / NR	ЦЭ / CE			T2 G3	7 мес б/п 7 months d-f
10	T3 G3	БЭ / NR	ЦЭ / CE			T3b	7 мес б/п 7 months d-f
11	T3 G3	Выбыл из-под наблюдения / Lost to follow-up					
No.	Stage	Results of 2 CT cycles	Treatment following 2 CT cycles	Results of 4 CT cycles	Treatment following 4 CT cycles	Postoperative disease stage	Follow-up results

Примечания. *мышечная инвазия верифицирована с помощью ТУР-биопсии; *визуально полное удаление опухоли во время ТУР. ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия, БЭ — без эффекта, ЦЭ — цистэктомия; ТУР — трансуретральная резекция; МП — мочевого пузыря; б/п — без рецидива.

Note. *, muscular invasion verified by TUR biopsy; *, visually complete tumor dissection during TUR. CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; CE, cystectomy; d-f, disease-free.

с эффектом после 2 курсов (частичная или полная регрессия) лечение продолжается (еще 2 курса).

Повторное контрольное обследование проводится через 3 нед после 4-го курса. Оно включает цистоскопию, бимануальную пальпацию, КТ и УЗИ органов таза, печени, почек; экскреторную урографию, рентгенографию грудной клетки, сканирование костей, клиническое и биохимическое исследование крови, ТУР-биопсию.

Больные с частичной регрессией в результате 4 курсов химиотерапии могут быть оперированы. Органосохраняющие операции включают ТУР или резекцию мочевого пузыря. В случае показаний к цистэктомии или лучевой терапии выбирается оптимальное для больного лечение.

Результаты и обсуждение. Лечение проведено 11 пациентам-мужчинам (см. таблицу). Средний возраст составил 54,1 года (41—73 года). У 6 человек наличие мышечной инвазии подтверждено результатами гистологического исследования после диагностической ТУР, причем у 2 из них (больные № 1 и 7) опухоль была удалена визуально полностью. У 5 больных диагноз инвазивного РМП поставлен на основании данных КТ и УЗИ.

Всем больным были проведены 2 курса лечения по намеченному плану. При обследовании после 2 курсов полная регрессия опухоли отмечена у 3 пациентов (среди них оба больных с полностью удаленной опухолью во время ТУР), частичная регрессия — у 3, не отмечено уменьшения опухоли также у 3 пациентов. Двое больных (№ 5 и 11) на обследование не явились. Трем пациентам, у которых не отмечалось эффекта

после диагностической ТУР, включая 2 случая (Nos. 1 and 7) with visually complete removal of the tumor during TUR. In the remaining 5 patients the diagnosis of invasive BC was made by computed tomography and ultrasound findings.

All the patients received 2 CT cycles according to the treatment design. At examination after the first 2 CT cycles 3 patients presented with complete response (including the 2 cases with completely dissected tumor during TUR), partial response was achieved in another 3 cases and no response in 3 cases. Two patients (Nos. 5 and 11) failed to arrive for examination. The 3 non-responders to CT underwent radical cystectomy (Nos. 6, 9 and 10). The diagnosis of invasive BC was confirmed in all these cases. The patients are alive and under follow-up for 7 to 21 months with no evidence of disease. One patient (No. 2) with complete response to the first 2 CT cycles refused further treatment and was lost to follow-up.

Degree of cell anaplasia was assessed as G2 in 3 and G3 in 8 patients.

Five patients received 4 CT cycles. This number included the 2 patients with complete dissection of the tumor during TUR (patients Nos. 1 and 7). One of them (No. 7) refused diagnostic surgery after treatment completion, the second one (No. 1) underwent TUR of bladder wall in the place of the tumor; histological

от проведенной терапии, произведена радикальная цистэктомия (больные № 6, 9 и 10). У всех подтверждено наличие инвазивного рака. Больные наблюдаются от 7 мес до 1 года 9 мес без рецидива заболевания. Один пациент (№ 2) с полной регрессией опухоли после 2 курсов от дальнейшего лечения отказался и выбыл из под наблюдения.

Степень клеточной анаплазии соответствовала G2 у 3 пациентов и G3 у 8.

Четыре курса химиотерапии проведено 5 пациентам. Среди них оба больных, у которых опухоль была удалена визуально полностью во время ТУР (больные № 1 и 7). Из указанных 2 больных один (№ 7) от диагностической операции после окончания запланированного лечения отказался, а второму (№ 1) выполнена ТУР стенки мочевого пузыря в месте бывшей локализации опухоли; при гистологическом исследовании опухоль не обнаружена. Оба пациента наблюдаются в ОНЦ РАМН без рецидива заболевания.

Двум больным (№ 3 и 4) с частичной регрессией опухоли после 4 курсов лечения и минимальными изменениями в мочевом пузыре была произведена ТУР: у обоих гистологически обнаружены опухолевые клетки. Одному пациенту после ТУР произведена открытая резекция мочевого пузыря, и опухоль не обнаружена, а второму дополнительного лечения после ТУР не проводилось. Оба больных наблюдаются без рецидива заболевания 3 года и 3 года 4 мес соответственно.

Одному больному с частичной регрессией была произведена цистэктомия и гистологически подтверждено наличие инвазивного рака той же стадии, что и до начала лечения.

Побочное действие проводимого лечения было незначительным. Гематологическая токсичность в процессе ХТ отмечалась у 3 пациентов, из них у 2 человек — III—IV степени. Нефротоксичность I степени имела место у 2 больных. Побочные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта проявлялись повышением трансаминаз в 1,5—2 раза у 3 пациентов. Введение интрона А сопровождалось повышением температуры тела, которое купировалось приемом индометацина и жаропонижающих препаратов.

Подводя итоги проведенного исследования, хотелось бы отметить, что непосредственные результаты ХТ в сочетании с применением интрона А соответствуют данным других авторов, не дополнявших «стандартную» ХТ препаратами интерферона, т. е. складывается впечатление, что назначение интрона А не оказало влияния на непосредственную эффективность ХТ.

Обращает на себя внимание другой факт: все 9 прослеженных больных наблюдаются без рецидива заболевания от 7 мес до 3 лет 4 мес, причем цистэктомия произведена только 4 из них. По нашим ранее опубликованным данным [1], рецидивы заболевания после «стандартной» предоперационной ХТ и органосохраняющих операций составляли 62,3%. Поэтому мы вправе предположить, что длительное безрецидивное течение в описываемой группе больных является результатом дополнительного применения интрона А, хотя это предположение требует дополнительного изучения.

Кроме того, на наш взгляд, заслуживает внимания то, что 4 больных (№1, 3, 4, 7) с гистологически доказанным инвазивным РМП живы без рецидива с со-

study discovered no tumor signs. Both patients are under follow-up at the CRC RAMS with no evidence of disease.

Two patients (Nos. 3 and 4) with partial response to 4 CT cycles and minimal bladder lesions underwent TUR: both cases had tumor cells as discovered histologically. One of these cases underwent open resection of the bladder, no tumor was discovered. No additional treatment was performed in the second case after TUR. Both patients are under follow-up for 3 years and 3 years 4 months.

One of the partial responders underwent cystectomy, histological study discovered invasive cancer of the same stage as before treatment.

Adverse effects of the treatment were inconsiderable. Hematology toxicity during CT was detected in 3 patients, in two cases it was assessed as grade III-IV. Grade I nephrotoxicity was found in 2 cases. Gastrointestinal adverse events were 1.5-2-fold increase in transaminase activity in 3 patients. Fever was observed during introne A therapy that was countered by indometacin and antipyretics.

In conclusion we should like to note the following. Immediate results of CT in combination with introne A are similar to results of CT without interferon reported in the literature. Therefore introne A fails to influence immediate CT effect.

There is another consideration worthy of attention. All 9 patients under follow-up are free from disease from 7 months to 3 years 4 months though only 4 of them underwent cystectomy. As established in our previous study [1] disease recurrence after standard preoperative CT and bladder conservation surgery is 62.3%. Therefore it is reasonable to suppose that the disease-free course in our patients is a result of supplementary introne A therapy, though this supposition requires further study.

Of note that 4 patients (Nos. 1, 3, 4, 7) with histologically verified invasive BC are alive free from disease and with their own bladders, time of follow-up for two of them being more than 2 years. These findings suggest that a part of patients with invasive BC may be cured without cystectomy.

храненным собственным мочевым пузырем, причем срок наблюдения за тремя из них более 2 лет. Эти наблюдения говорят о том, что определенная часть больных инвазивным РМП может быть излечена без применения цистэктомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фигуриш К. М., Мамвеев Б. П. // Науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы военной урологии», посвящен: 50-летию кафедры урологии Военно-медицинской академии: Материалы. — СПб., 1992. — С. 81—82.
2. Di Stasi S. M., Tabilio A., Virgili G. et al. // Eur. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27, N 10. — P. 1333.
3. Flamm J., Sagaster P., Fischer M. et al. // Euro.-Amer. Conf. Urol. Cancer., Clin. and Biol. Progr. — 15—18 Sept. — 1992. — Greece. — Final progr. — Book of Abstr. — P. 43.
4. Giannopoulos A., Constantinides C., Chrisofos M. et al. // Eur. Urol. — 1996 August. — Vol. 30, Suppl. 2. — Abstracts XII Congr. Eur. Assoc. Urol. — Paris, 1996. — Sept. 1—4. — P. 88.
5. Logothetis C. J., Hossan E., Sella A. et al. // J. natl. Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83, N 4. — P. 285—288.
6. Miller R., Bahnson R., Banner B. et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65, N 2. — P. 207—210.
7. Sarosdy M. // Anti-Cancer Drugs. — 1992. — Vol. 3. — P. 13—17.