

Сравнительный анализ терапевтической эффективности препаратов проспидин и цисплатин при неoadъювантной внутрипузырной химиотерапии больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

Т.И. Шабунина¹, С.П. Селиванов^{1,2}, Е.В. Удуд³, А.А. Кладиев⁴, Е.В. Барышева¹, Т.А. Ковалик¹, С.Н. Исаева¹

¹Лечебно-диагностический центр, Томск; ²ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Томск;

³ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск; ⁴Биотехнологическая компания ТНК, Москва

Контакты: Сергей Петрович Селиванов siotrec@ldc.tom.ru

Цель исследования — сравнительная оценка противоопухолевой эффективности внутрипузырного введения проспидина и цисплатина при лечении мышечно-неинвазивного (МНИ) рака мочевого пузыря (РМП).

Материалы и методы. Выполнялся сравнительный анализ терапевтического эффекта неoadъювантной внутрипузырной химиотерапии (ХТ) у 74 больных переходно-клеточным МНИ РМП. Проспидин вводился 34 пациентам в разовой дозе 200 мг и суммарной дозе 4000 мг, 40 пациентам вводился цисплатин в разовой дозе 20 мг, суммарной дозе 500 мг.

Результаты. При ХТ проспидином преобладали умеренные дизурические проявления (55%), при цисплатине — циститы легкой степени (62,5%). На фоне внутрипузырной ХТ проспидином лейкопения легкой степени наблюдалась у 5 (14,7%) пациентов и ни у одного при применении цисплатина. В группе ХТ проспидином полная регрессия опухоли была достигнута у 11,7% больных, частичная регрессия — у 23,5%. Общий эффект внутрипузырной ХТ проспидином составил 32,4%, общий эффект внутрипузырной ХТ цисплатином — 50% (в 22,5% случаев — полная регрессия, в 27,5% — частичная).

Выводы. Внутрипузырная ХТ проспидином эффективна, хорошо переносится и может быть рекомендована для лечения МНИ РМП.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, неoadъювантная внутрипузырная химиотерапия, проспидин, цисплатин

Comparative analysis of the therapeutic efficacy of prospidine and cisplatin in neoadjuvant intravesical chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer

T.I. Shabunina¹, S.P. Selivanov^{1,2}, E.V. Udud³, A.A. Kladiev⁴, E.V. Barysheva¹, T.A. Kovalik¹, S.N. Isaeva¹

¹Therapeutic Diagnostic Center, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Tomsk;

³Research Institute of Pharmacology, Tomsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences;

⁴Biotechnology Company TNK, Moscow

Objective: to evaluate the antitumor efficiency of the intravesical administration of prospidine versus cisplatin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

Subjects and methods. The therapeutic effect of neoadjuvant intravesical chemotherapy (CT) was comparatively analyzed in 74 patients with transitional cell NMIBC. Thirty-four patients were given prospidine in a single dose of 200 mg to the total dose of 4000 mg; 40 patients received cisplatin in a single dose of 20 mg to the total dose of 500 mg.

Results. There was a preponderance of moderate dysuretic manifestations (55%) during CH with prospidine and mild cystitis (62.5%) during that with cisplatin. In the prospidine group, mild leukopenia was observed in 5 (14.7%) patients receiving intravesical CT with prospidine and in none patients treated with cisplatin. In the same group, 11.7 and 23.5% achieved complete or partial regression, respectively. The total effect of intravesical CT with prospidine was 32.4% and that with cisplatin was 50% (complete or partial regression was seen in 22.5 and 27.5%, respectively).

Conclusion. The study has demonstrated that intravesical CT with prospidine is effective and well tolerated and may be recommended for the treatment of NMIBC.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, neoadjuvant intravesical chemotherapy, prospidine, cisplatin

Введение

Основным методом лечения мышечно-неинвазивного (МНИ) рака мочевого пузыря (РМП) является трансуретральная резекция [1]. Однако частота рецидивов после операции достигает 50% в первый год и к 5 годам достигает 80% [2]. У 20% больных МНИ РМП заболевание прогрессирует, переходя в инвазивную

форму с увеличением степени злокачественности опухоли [3]. Для профилактики рецидивов и прогрессии опухоли необходима внутрипузырная терапия [4–7].

Цель исследования — сравнительная оценка противоопухолевой эффективности внутрипузырного введения проспидина и цисплатина при лечении МНИ РМП.

Материалы и методы

Обследованы 74 пациента в возрасте 57–80 лет (средний возраст 69 лет) с впервые выявленным МНИ РМП. У всех пациентов гистологически подтвержден переходно-клеточный рак. Из них 34 пациентам был проведен 1 курс неoadъювантной внутривузырной химиотерапии (ХТ) проспидином в разовой дозе 200 мг до суммарной дозы 4000 мг. Внутривузырная ХТ цисплатином в разовой дозе 20 мг до суммарной дозы 500 мг была назначена 40 пациентам. Экспозиция растворов в мочевом пузыре составила 2 ч. Перед внутривузырным введением проспидина и цисплатина внутривенная водная нагрузка больным не проводилась.

Исследуемые группы пациентов не имели статистически значимых различий по основным признакам: стадии заболевания, размерам опухоли, распространенности процесса, гистологическим формам опухоли (уровень значимости различий был не ниже 0,5666). У 24 пациентов с ХТ проспидином и 29 с ХТ цисплатином диагностирована стадия T1. Преимущественная локализация опухоли в обеих группах приходилась на боковые стенки мочевого пузыря. В исследование вошли больные МНИ РМП с размерами опухоли, не превышающими 2,5 см. Высокодифференцированные формы опухолей (G₁) встретились в половине наблюдений в каждой группе.

При первичном обследовании и на этапах ХТ объем диагностических процедур наряду с клиническими анализами (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография) включал цистоскопическое, ультразвуковое и магнитно-резонансное (МР) исследования. Эффективность оценивалась через 4 нед после окончания лечения. При этом изучалась динамика объема опухоли и морфологических критериев — митотической активности клеток, процента нормальных и патологических митозов, удельного веса «летальных» митозов, индекса жизнеспособности опухолевых клеток (ИЖОК). В качестве контроля использовали биопсийный материал этих же пациентов до начала ХТ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли общепринятыми методами вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Рассчитывали средние значения переменных (М), стандартные отклонения (m). Для оценки значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

При внутривузырной ХТ у всех пациентов исследуемых групп наблюдались местные осложнения в виде цистита различной степени выраженности (см. таблицу). В группе с ХТ проспидином цистит I степени наблюдался у 10 (30,3%) пациентов при суммарной

дозе проспидина в среднем 3000 мг. Цистит II степени отмечали у 19 (55%) пациентов при суммарной дозе проспидина в среднем 3500 мг. В группе больных МНИ РМП с ХТ цисплатином цистит легкой степени регистрировался у 25 (62,5%) пациентов, II степени — у 13 (32,5%). Таким образом, при внутривузырной ХТ проспидином из местных осложнений преобладали умеренные дизурические проявления, тогда как при цисплатине — цистит легкой степени. Дизурические явления I степени самостоятельно исчезали на 4-е сутки после окончания внутривузырного введения проспидина. Приостановка внутривузырной ХТ требовалась при цистите II степени. Спустя 1–2 дня после исчезновения дизурических явлений ХТ была продолжена.

Выраженная степень дизурии и болезненность уретры наблюдались у 5 (14,7%) пациентов, получавших ХТ проспидином, и у 2 (5%) получавших цисплатин без статистически значимого различия между группами ($p = 0,1498$). Развитие этих осложнений потребовало отмены лечения; суммарная доза проспидина на этот момент составила 3000 мг. После прекращения терапии проявления цистита в обеих группах исчезали на протяжении 2–3 нед на фоне симптоматического лечения.

На 10-е сутки внутривузырной ХТ проспидином у 5 (14,7%) пациентов наблюдалась лейкопения легкой степени. Внутривузырное введение цисплатина не сопровождалось гематологическими осложнениями.

Из 34 пациентов группы ХТ проспидином полная регрессия опухоли была достигнута у 4 (11,7%) (рис. 1), частичная регрессия опухоли — у 8 (23,5%) больных (рис. 2). Общий эффект внутривузырной ХТ проспидином составил 32,4%. Стабилизация процесса была зарегистрирована у 20 (58,8%), прогрессирование опухолевого роста — у 2 (6%) пациентов.

В группе ХТ цисплатином из 40 пациентов у 9 (22,5%) эффект был расценен как полная регрессия,

Местные осложнения внутривузырной ХТ проспидином и цисплатином, абс. число (%)

Группа лечения	Цистит I степени	Цистит II степени	Цистит III степени	Всего
Внутривузырная ХТ проспидином, (n = 34)	10 (30,3)	19 (55)	5 (14,7)	34 (100)
Внутривузырная ХТ цисплатином, (n = 40)	25 (62,5)	13 (32,5)	2 (5)	40 (100)
Уровень значимости отличий, p	0,0076	0,0499	0,1498	

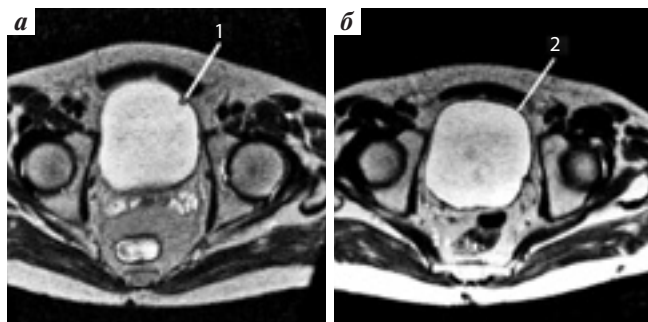


Рис. 1. МР-исследование: аксиальные срезы, T2-взвешенное изображение ($TE = 83,6$ мс, $TR = 3540$ мс). Больной Б., РМП, T1N0M0; а — по передней стенке мочевого пузыря экзофитное образование (1) без признаков инвазивного роста; б — после курса внутрипузырной ХТ проспидином опухоль не определяется (2)

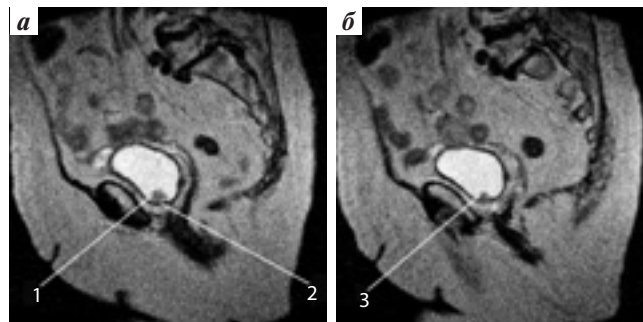


Рис. 2. МР-исследование: сагиттальные срезы, T2-взвешенное изображение ($TE = 90,5$ мс, $TR = 3540$ мс). Больная В., РМП, T1N0M0; а — слева от шейки мочевого пузыря экзофитное образование (1) без признаков инвазии — низкоинтенсивный сигнал от плотного внутреннего мышечного слоя стенки мочевого пузыря (2) не прерывается; б — после внутрипузырной ХТ проспидином — уменьшение размеров опухоли до 30% (3)

у 11 (27,5%) — как частичная регрессия. Общий эффект внутрипузырной ХТ цисплатином составил 50%. Стабилизация процесса была диагностирована у 17 (42,5%), прогрессирование — у 3 (7,5%) пациентов.

Качественных изменений опухоли мочевого пузыря, специфических для конкретного цитостатического препарата, отмечено не было. После лечения в зоне бывшей локализации опухоли эпителиальный пласт практически не определялся, только в некоторых наблюдениях можно было дифференцировать 2–3 слоя переходного-клеточного эпителия. В подэпителиальном слое визуализировался очаговый фиброз с отеком и формированием подобия грануляционной ткани. Однако у 5 пациентов с ХТ проспидином и 7 группы ХТ цисплатином после окончания лечения обнаруживались мелкие комплексы опухолевых клеток. У больных с ХТ проспидином опухолевые клетки были окружены густой лимфоидной инфильтрацией и лежали разрозненно. В зоне опухоли преобладал отек (рис. 3). В группе внутрипузырной ХТ цисплатином в слизистой оболочке на месте опухоли регистрировался грубый фиброз, напоминающий рубец (рис. 4). В 2 случаях в группе с ХТ проспидином регистрировалась выраженная баллонная дистрофия опухолевых клеток. Но последние сохраняли свою активность, в частности отмечались отдельные фигуры митоза (рис. 5, 6). После лечения цисплатином у 7 больных сохранилось 3–4 слоя опухолевых клеток с выраженными дистрофическими изменениями (рис. 7).

За период внутрипузырной ХТ во всех исследуемых группах произошло снижение пролиферативной активности клеток переходного-клеточного рака по сравнению с контролем. В обеих группах было зарегистрировано снижение митотического индекса. Наименьший уровень делящихся клеток со статистически значимой разницей по отношению к контролю был зарегистрирован в группе пациентов, получавших ХТ цисплатином, — $6,2 \pm 2,9\%$ ($p = 0,0522$). На фоне

применения проспидина также показана тенденция к снижению — $9,6 \pm 1,6\%$ ($p = 0,1705$). Аналогичный показатель в контроле составил $19,6 \pm 2,6\%$. Удельный вес патологических митозов в исследуемых группах по окончании ХТ был статистически значимо выше контроля. Наибольшее число патологических митозов отмечено в группе пациентов, получивших ХТ проспидином, — $49,6 \pm 2,97\%$ ($p = 0,0475$). При лечении цисплатином этот показатель оказался несколько ниже — $47,7 \pm 1,8\%$ ($p = 0,0471$). В контрольной группе зарегистрировано $27,6 \pm 2,03\%$. Уровень «летальных» митозов в исследуемых группах статистически значимо вырос по сравнению с контролем. Так, после ХТ проспидином число «летальных» митозов составило $22,3 \pm 1,76\%$ ($p = 0,0507$), цисплатином — $19,78 \pm 2,02\%$ ($p = 0,0532$), а в контрольной группе — $7,17 \pm 1,74\%$.

ИЖОК рассчитывается как отношение числа «летальных» митозов к жизнеспособным, т. е. служит критерием, обратным митотическому индексу [8]. ИЖОК в исследуемых группах после внутрипузырной ХТ был статистически значимо выше контроля. Наивысший показатель зарегистрирован в группе с ХТ цисплатином — $3,71 \pm 0,52$ ($p = 0,0026$). В группе с ХТ проспидином данный показатель приближался к указанному выше — $2,97 \pm 0,47$ ($p = 0,0239$). В контрольных интактных образцах опухолей величина ИЖОК составила $0,83 \pm 0,12$. Эти показатели говорят о том, что, несмотря на деление, определенный процент опухолевых клеток выпадает из митоза.

Обсуждение

Описываемые в литературе осложнения использования проспидина относятся к внутривенному способу введения. Как местные, так и системные побочные проявления не выражены и не требуют специального лечения [9, 10]. Внутрипузырное введение проспидина согласно действующей инструкции не предусматри-

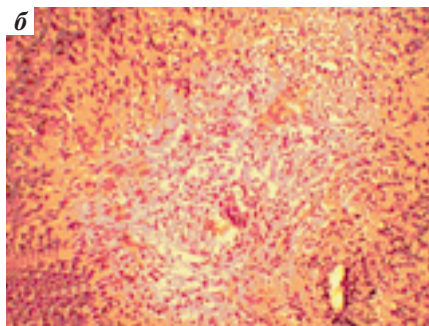
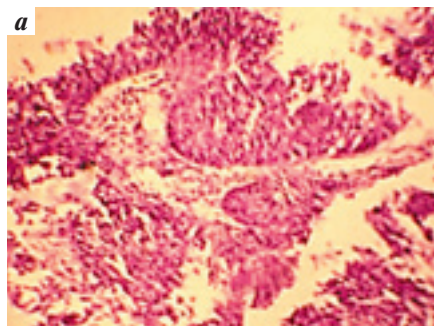


Рис. 3. Микропрепарат. Больной П., 52 лет, РМП, T1mN0M0. Выраженный отек фиброзной ткани в зоне ранее выявленной опухоли после внутрипузырной ХТ проспиридином (а); формируется молодая грануляционная ткань (б). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

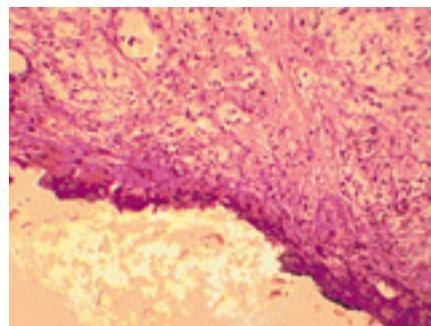


Рис. 4. Микропрепарат. Больная А., 48 лет, РМП, T1N0M0. Грубый фиброз слизистой оболочки и подслизистого слоя типа рубца в зоне излеченной опухоли мочевого пузыря после внутрипузырной ХТ цисплатином. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

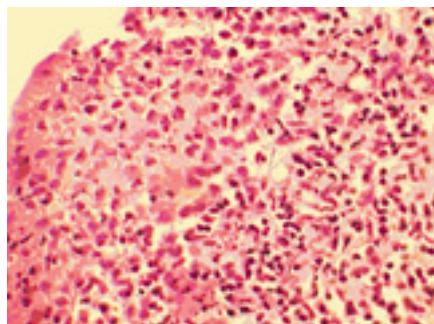


Рис. 5. Микропрепарат. Больная Л., 59 лет, РМП, стадия T in situ. Густая лимфоидная инфильтрация, окружающая опухолевые клетки, после курса внутрипузырной ХТ проспиридином. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

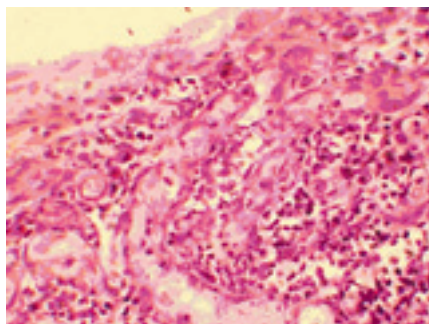


Рис. 6. Микропрепарат. Больной С., 62 лет, РМП, TaN0M0. Баллонная дистрофия опухолевых клеток после окончания внутрипузырной ХТ проспиридином. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

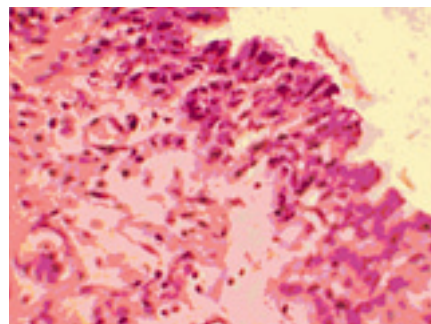


Рис. 7. Микропрепарат. Больной С., 48 лет, РМП, T1N0M0. После внутрипузырной ХТ цисплатином определяются дистрофически измененные опухолевые клетки, расширение и полнокровие мелких капилляров в зоне остатков опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

вается [11]. Наше исследование показало, что внутрипузырная ХТ проспиридином вызывает незначительное угнетение лейкопоэза и тромбоцитопоэза. Миелосупрессия быстро ликвидировалась после окончания ХТ и не нуждалась в коррекции. Невыраженность системных побочных реакций при внутривенном введении проспирина обусловлена циркуляцией препарата в основном в свободном, не связанном с белками виде [12]. Кроме того, проспидин отличается от алкилирующих препаратов небольшим накоплением в селезенке и лимфатических узлах [13], что также снижает угнетающее действие на кроветворение.

Основной механизм действия проспирина — снижение проницаемости цитоплазматических мембран опухоли [14, 15] без влияния на мембрану клеток макроорганизма [16]. Так же как и цисплатин, проспидин может оказывать непосредственное влияние на нуклеиновые кислоты ДНК и РНК [17]. Кроме того, в формировании противоопухолевого эффекта проспирина не исключается роль подавления неоангиогенеза [18], без которого невозможны не только бурная пролиферация опухолевой ткани, но

и ее инвазивный рост [19, 20]. Развернутый патоморфологический анализ показал, что степень угнетения пролиферативной активности у проспирина и таковая цисплатина не имеют статистически значимого различия. Несмотря на более высокий уровень митотической активности клеток переходного-клеточного РМП после внутрипузырной ХТ проспиридином, определенный процент опухолевых клеток в дальнейшем выпадает из митоза за счет преобладания «летальных» митозов, т. е. со временем может наступить гибель всех клеток опухоли.

Выводы

- Внутрипузырное введение проспирина вызывает умеренные местные осложнения и сопровождается миелосупрессией минимальной степени выраженности.
- Противоопухолевая активность внутрипузырной ХТ проспиридином в суммарной дозе 4000 мг сравнима с внутрипузырной ХТ цисплатином в суммарной дозе 500 мг ($p = 0,5309$).
- Неоадьювантная внутрипузырная ХТ проспиридином уступает внутрипузырной ХТ цисплатином по

степени угнетения митотической активности клеток переходно-клеточного рака, но с преобладанием патологических митозов. Отсутствие угнетающего

действия на кроветворение делает целесообразным использование проспирина в клинике для внутрипузырной ХТ при МНИ РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернышев И.В. Оптимизация подходов диагностики и лечения рака мочевого пузыря: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 369 с.
2. Серегин И.В., Матвеев В.Б., Фигурин К.М. Однократная инстилляция доксорубина после трансуретральной резекции при поверхностном раке мочевого пузыря. Материалы III конгресса РООУ. М., 2008. 115 с.
3. Zungri E., Martinez L., Da Silva E.A. et al. T1 GIII bladder cancer. Management with transurethral resection only. Eur Urol 1999;36(5):380-4.
4. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб., 2000. 320 с.
5. Amling C.L. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. Curr Probl Cancer 200;25(4):219-78.
6. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002;41(1):105-12.
7. Селиванов С.П. Диагностика и лечение поверхностного рака мочевого пузыря: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 38 с.
8. Ялова М.Ф. Постлучевые морфологические изменения в опухолевой ткани и их значение в оценке эффективности и прогноза лечения опухолей быстрыми нейтронами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1992. 18 с.
9. Shulman C. Infravesical cisplatin in bladder tumors: Toxicity study. In: C. Shulman, L. Denis, E. Vauters. Bladder tumors and other topics in urological oncology. Eds. M. Pavone-Macaluso, P. Smith, F. Edsmyr. New York: Plenum Press, 1980. P. 355-9.
10. Адо В.А., Бородин Ю.П., Горячкина Л.А. Изучение иммунодепрессивных свойств проспирина в эксперименте. В кн.: Проспирин — новое противоопухолевое средство. Сб. тр. ВНИХФИ. М., 1973. Вып. 3. С. 56-65.
11. Немцов Б.Ф., Симинова О.В., Бененсон Е.В., Политова Н.Н. Комбинированная терапия проспирином и метотрексатом больных ревматоидным артритом. Науч-практ ревматол 2003;3:43-6.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 2004. Т. 2. С. 461-3.
13. Чернов В.А., Богомолова Н.С., Минакова С.М., Сускова В.С. Фармакокинетика проспирина у крыс. Сб. науч. тр. ВНИХФИ «Фармакокинетика и метаболизм лекарственных препаратов». Вып. 7. Под ред. Т.С. Сафоновой, В.А. Чернова. М., 1978.
14. Чернов В.А. Проспирин — новое противоопухолевое средство. М., 1973. С. 92-226.
15. Чернов В.А., Геодакян С.В. О роли плазматической мембраны в механизме противоопухолевого действия проспирина. Хим-фарм журн 1976; 10(12):7-13.
16. Манджгаладзе М.В., Попов В.Л., Чернов В.А. Влияние проспирина на ультраструктуру опухолевых клеток в эксперименте. Бюл эксп-биол и мед 1982;3:79-81.
17. Богомолова Н.С., Горин А.И., Чернов В.А., Цейтлин П.И. Влияние проспирина на образование комплекса ДНК-гистон. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Материалы совещания. Черноголовка, 1982. С. 122-4.
18. Чупров А.Д., Плотникова Ю.А., Бененсон Е.В. и др. Подавление ангиогенеза как одно из проявлений иммунодепрессивного действия проспирина. Науч-практ ревматол 2001;3:133.
19. Crew J.P., O'Brien T., Bradburn M. et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. Cancer Res 1997;57(23):5281-5.
20. O'Brien T., Cranston D., Fuggle S. et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. Cancer Res 1995;55(3):510-3.