

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ №9.](#)

Текущий раздел: **Урология**

Внутрипузырная химиотерапия и иммунотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря

Каприн А.Д., Гармаш С.В., Шестаков А.В., ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития», г. Москва

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v9/papers/kapr_v9.htm

Резюме

Работа посвящена рассмотрению современных схем применения внутрипузырной химио- и иммунотерапии при поверхностном раке мочевого пузыря. Согласно результатам многочисленных исследований, основным фактором модификации способа применения внутрипузырной терапии является риск рецидивирования. Составлены рекомендации по применению внутрипузырной терапии для больных с разной степенью риска рецидивирования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, схема внутрипузырной терапии, риск рецидивирования.

Intravesical chemotherapy and immunotherapy in superficial bladder cancer

Kaprin A.D, Garmash S.V., Shestakov A.V.

Federal State Enterprise “Russian Scientific Center of Roentgenoradiology”

The modern chemotherapy and immunotherapy in superficial bladder cancer are performed to reduce the risk of relapse. The authors recommend to plan intravesical therapy in accordance with the various risk of relapse.

Key words: bladder cancer, protocol of intravesical therapy, risk of relapse.

Рак мочевого пузыря составляет около 4% от всех онкологических заболеваний и около 70% опухолей мочевого тракта. РМП занимает четвертое место по распространенности среди солидных новообразований у мужчин и седьмое — у женщин. Ежегодно во всем мире регистрируется более 350 тысяч новых случаев заболевания РМП. Около 75% больных РМП — мужчины. Средний возраст заболевших — 68 лет, умерших — 71 год [1]. Таким образом, в 1978, 1985, 1995, 1998 и 2005 гг. ежегодная

смертность от РМП составила соответственно 33%, 27%, 22%, 23% и 21% от числа впервые выявленных случаев РМП [10]. Эти данные, несомненно, показывают на рост заболеваемости РМП. Однако продолжительность жизни пациентов увеличивается, что многие исследователи связывают с началом применения в 1980-х гг. внутрипузырной иммуно- и химиотерапии [2].

Еще в 60-х гг. 20 века было обнаружено, что внутрипузырное введение тиотепы подавляет переходно-клеточный РМП и предположительно снижает риск рецидивирования поверхностного РМП. Впоследствии у других химиотерапевтических препаратов, такие как этоглоцид, доксорубин, митомицин С, эпирубин и митоксантрон, была обнаружена способность к профилактической активности в отношении рецидивов поверхностного РМП. Многие контролируемые исследования, включавшие более 5 тысяч пациентов, были посвящены сравнению ТУР мочевого пузыря с и без применения внутрипузырной химиотерапии [3]. Эти исследования отличались в основном критериями включения, режимами лечения, продолжительностью периода наблюдения и методологией анализа данных. В качестве наиболее частого критерия ответа использовалась доля пациентов с рецидивирующими опухолями.

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что частота рецидивирования в контрольной группе составила 61%, тогда как в группе, где проводились ТУР и внутрипузырное введение тиотепы, частота рецидивирования составила 49%. Наибольшее снижение частоты рецидивирования было достигнуто в двух исследованиях, в которых применялись однократные ранние послеоперационные инстилляции химиопрепарата. Также было показано, что ответ в большей степени пропорционален концентрации препарата в вводимом растворе, чем суммарной дозе тиотепы.

Таким образом, обобщая результаты, можно заключить, что при применении внутрипузырной химиотерапии после ТУР достигается снижение риска рецидивирования РМП в ранний (1–3 года) период на 20%[3].

Еще в начале 20 века было отмечено, что туберкулез обладает противоопухолевым эффектом. Так, Пирл Р в 1929 г. на основании исследования аутопсийного материала сделал вывод о том, что раковые опухоли у больных туберкулезом встречается значительно реже. Использовать БЦЖ в качестве противоопухолевого препарата начали в 1930-х гг., однако интерес к этому методу лечения угас до 50–60-х гг. Кроме того, успешно развивалась химиотерапия и лучевая терапия, поэтому дальнейшее использование БЦЖ как метода лечения было признано неэффективным. Рандомизированное проспективное исследование, выполненное Ламмом и соавт. в 1980 г., подтвердило эффективность применения БЦЖ. Таким образом, с этого времени считается,

что применение БЦЖ при поверхностном РМП, снижает частоту рецидивов и увеличивает медиану безрецидивной выживаемости.

По данным последней редакции, Европейской Ассоциации Урологов (EAU), принципов лечения поверхностного уротелиального рака мочевого пузыря, диагностическим критерием обследования пациентов, при данной нозологии, является проведение - ультразвукового абдоминального исследования, при локализации опухоли в зоне треугольника Льео дополнительно целесообразно проведение компьютерной томографии с контрастированием, с целью исключения опухолей мочеточника и лоханки [10]. Дополнительно необходимо проведение цитологического исследования осадка мочи, последняя обладает высокой чувствительностью к опухолям с низко-дифференцированным строением. Однако при наличии опухоли с высокой дифференцировкой чувствительность данного метода крайне низка. Так же положительный результат цитологического исследования мочи не может с достоверностью ответить о расположении опухоли. Оценке исследования могут препятствовать низкая клеточная выработка, инфекции мочевых путей, мочекаменная болезнь, или внутривезикулярные инстилляций [5]. Если опухоль мочевого пузыря визуализировалась в более ранних исследованиях, диагностическая цистоскопия может быть опущена.

Однако диагноз рака мочевого пузыря в конечном счете зависит главным образом от цистоскопического исследования и гистологической оценки ткани. Это должно включать расположение, размер, количество, и внешнее строение опухолей так же как изменения слизистой оболочки мочевого пузыря [11]. При возможности, необходимо выполнение биопсии с использованием флюоресценции, особенно при подозрении на рак *in situ* (положительная цитология мочи, рецидивная опухоль с предыдущим гистологическим строением опухоли высокой степени злокачественности). Биопсия простатической части уретры выполняется в случае наличия опухоли локализующейся в области шейки мочевого пузыря, при выявленном или подозреваемом раке *in situ* [17].

Цель TUR при поверхностном раке мочевого пузыря состоит в установлении правильного диагноза и удалении всех видимых образований. Небольшие опухоли (меньше чем 10 мм) могут быть резецированы в едином блоке, с целью более точной стадийности процесса препарат должен содержать часть мышечной стенки мочевого пузыря. Некоторые специалисты полагают, что глубокая резекция при маленьких опухолях не оправдана, при очевидно имеющейся высокой дифференцировке опухоли. Большие опухоли должны быть резецированы отдельно фракционно, которые включают удаление экзофитной части опухоли, стенки мочевого пузыря с мышечным компонентом,

и ткань стенки пузыря по краю резекции. Гистологическое исследование материала от различных фракций должны исследоваться отдельно [6]. Коагуляцию кровоточащих сосудов необходимо максимально избежать во время резекции, чтобы предотвратить деструкцию ткани. Повторную ТУР нужно проводить, если есть подозрение, что первоначальная резекция была проведена в неполном объеме, например, когда выявлены многочисленные или большие опухоли, когда при гистологическом исследовании в материале не обнаружено мышечной ткани [9].

Большинство авторов рекомендует проведение повторной резекции в период от 2 до 6 недель после начального ТУР, что увеличить выживание без прогрессий и без рецидивов. Наилучшим способом стандартизировать пациентов с поверхностными формами рака мочевого пузыря, является разделение их на группы риска [8,11]. Основой распределения пациентов являются прогностические факторы многоцентровых клинических исследований. Последние позволяют определить риск раннего и позднего рецидивирования, и прогрессии опухоли. Европейской Организацией Исследования и Лечения Рака (EORTC) представлены данные 7 исследований 2596 пациентов с подтвержденной поверхностной формой рака мочевого пузыря (Ta-T1), которым не проводилась повторная ТУР и не проводилась БЦЖ терапия. Оценочной системой послужили 6 наиболее клинически значимых патологических фактора:

- Количество опухолей.
- Размер опухоли
- Предшествующие рецидивы.
- Категория T.
- Наличие сопутствующего CIS.
- Дифференцировка опухоли.

Таблица 1: Количественные данные о числе рецидивов и прогрессировании опухолевого процесса.

Фактор	Рецидив	Прогрессирование
Количество опухолей		
единичные	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Размер опухоли		
< 3 см	0	0
≥ 3 см	3	3
Предшествующие рецидивы		
первичные	0	0
≤ 1 повторение/год	2	2
> 1 повторение/год	4	2

Стадия Ta T1	0 1	0 4
Наличие сопутствующего CIS нет да	0 1	0 6
Дифференцировка опухоли (1973 WHO) G1 G2 G3	0 1 2	0 0 5
Общее число	0-17	0-23

Проведение внутрипузырной химиотерапии должно проводиться непосредственно сразу после проведенной ТУР. Обычно используются митомицин, эпирубицин, доксирубицин, они показали в целом сопоставимые результаты противоопухолевой активности. Данная группа препаратов обычно не вызывает тяжелых осложнений. Исключения непосредственной химиотерапии, составляют обширные трансуретральный резекции с подозрением либо состоявшейся забрюшинной перфорацией мочевого пузыря при опухолях больших размеров или множественном поражении [16]. В данном случае проведение химиотерапии должно быть отсрочено. Однократное введение препарата, непосредственно после ТУР, в течение 24 часов, является достаточным, что подтверждено результатами 7 рандомизированных исследований (EORTC and Medical Research Council). В группе пациентов с непосредственным введением (в течение 24 часов) препарата после ТУР, уровень рецидивирования составил 12%, в течение первого года наблюдения. Относительно контрольной группы, где внутрипузырная химиотерапия проводилась позже 24 часов после хирургического лечения, рецидивы в данной группе отмечались в 39%. Таким образом, при проведении внутрипузырной химиотерапии важно соблюсти временной фактор и первая инстиляция должна быть проведена в течение 24 после ТУР. Действие препаратов вероятнее всего обусловлено аблационным эффектом возникающим в зоне резекции после 24 часов после операции.

Необходимость дальнейшего продолжения химиотерапии обусловлена прогнозом и риском развития рецидива опухоли. У группы пациентов с наличием высокодифференцированной опухоли и низким риском рецидивирования, проведение однократной инстиляции, непосредственно после ТУР, является достаточным лечением [4]. Однако для групп пациентов со средним и высоким риском рецидивирования однократного введения не достаточно, так как вероятность рецидивирования, в данных группах более значительна. Учитывая данные литературных обзоров различных рандомизированных клинических исследований, сравнения различных схем

внутрипузырной химиотерапии, на настоящий момент идеальная по интенсивности и частоте схема лечения не определена, вследствие множества противоречивых данных. Анализ различных рандомизированных клинических исследований (EORTC and Medical Research Council), сравнивающих внутрипузырную химиотерапию после ТУР и только хирургическое лечение, продемонстрировал, что внутрипузырная химиотерапия, бесспорно, снижает уровень рецидива, но, к сожалению, не снижает прогрессию опухоли. Таким образом, выбор между дальнейшим продолжением внутрипузырной химиотерапии либо дополнения лечения иммунотерапией вакциной БЦЖ в большей степени зависит от того, что преследуется исследователем, уменьшение риска рецидивирования, либо снижение прогрессии заболевания.

Результаты различных рандомизированных клинических исследований (EORTC and Medical Research Council) посвященных предупреждению рецидивов опухолей Ta-T1 продемонстрировали, что проведение иммунотерапии вакциной БЦЖ снижает риск рецидивирования на 27%. Снижение риска рецидивирования отмечается как у группы пациентов со стадией Ta-T1, а так же в группе рак in situ. В последующих двух рандомизированных клинических исследованиях показано, что при наличии рецидива опухоли, последующее лечение, возможно, продолжить вакцинной БЦЖ. По данным проведенных клинических исследований EORTC проведение не менее 10 инстилляций БЦЖ дает превосходство в предотвращении прогрессии и рецидива опухоли по сравнению с проводимой внутрипузырной химиотерапией Митомицином [11]. Однако, не смотря на множество проводимых исследований, оптимальное количество инстилляций и оптимальная частота, и продолжительность инстилляций до настоящего момента не выработана. С целью достижения максимального внутрипузырного иммунного ответа рекомендовано в начале лечения проведение 3-х еженедельных инстилляций мочевого пузыря[7,13]. Смертельные случаи из-за сепсиса вызванного БЦЖ и высокой частоты цистита, поставили под угрозу использование БЦЖ. Однако увеличение случаев применения в практике иммунотерапии БЦЖ доказывает, что серьезные побочные эффекты возникают менее чем у 5% пациентов [14]. С целью уменьшения токсичности БЦЖ терапии было предложено снизить дозы препарата на одну треть, при сохранении частоты и продолжительности терапии. Сравнивая предложенную дозировку препарата и дозу стандартного лечения, клинически значимых изменений эффективности, проводимой терапии, не было. Однако высказано предположение, что стандартная доза препарата была бы более эффективной при мультифокальном поражении мочевого пузыря. При снижении дозы препарата отмечалось уменьшение частоты циститов на фоне БЦЖ терапии, однако уровень системной токсичности оставался прежним [12,14].

Основные осложнения на фоне проведения БЦЖ могут возникнуть при проникновении препарата в общий кровоток, в связи с чем БЦЖ терапия не должна проводиться ранее двух недель после проведения ТУР, у пациентов с гематурией, после травматичной катетеризации. Проведение БЦЖ терапии является эффективным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря, однако, в связи с высокой токсичностью данного препарата, не всем пациентам показан данный вид лечения [15]. У пациентов с низким риском рецидивирования, где достаточно одного введения химиопрепарата непосредственно после ТУР, не необходимости проведения БЦЖ терапии. В группе пациентов с высоким риском рецидивирования, рекомендовано включать в схему лечения терапию БЦЖ [18]. Для пациентов среднего риска применение БЦЖ обосновано при непереносимости химиотерапии либо при наличии рецидивов после проведения химиотерапии.

Выводы

Схема внутрипузырной терапии должна базироваться на основании групп риска рецидивирования, формирующегося из ряда факторов (количество опухолей, размер опухоли, предшествующие рецидивы, категория Т, наличие сопутствующего CIS, дифференцировка опухоли). У больных при низком риске рецидива опухоли и прогрессии рекомендуется однократная инстилляцией химиопрепарата, в первые 24 часа после проведения ТУР. При промежуточном или высоком риске рецидива и промежуточном риске прогрессии должна применяться внутрипузырная химиотерапия в полном объеме или иммунотерапия суммарно не менее 1 г препарата. Пациентам с высоким риском прогрессирования после непосредственной инстилляцией химиопрепарата применение внутрипузырной иммунотерапии в дозе не менее 1г. При применении химиотерапии необходимо поддерживать концентрацию лекарственного средства в определенной дозировке, в связи с чем рекомендуется уменьшение потребления жидкости накануне процедуры. Радикальная цистэктомия может быть предложена пациентам, относящимся к группе высокого риска прогрессирования, а также больным при отказе от проведения химиотерапии либо иммунотерапии.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. — 2005.
2. Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al. BCG treatment of existing papillary cancer and carcinoma in situ of the bladder.// Cancer. — 1995. N75. —P. 552–559.

3. Ali-El-Dein B, El-Baz M, Aly ANM, et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (Stages pTa and PT1): a randomized prospective study. // J Urol. — 1997. — N158. — P68–74.
4. Blaveri E, Simko J P., Korkola J E et al. M Bladder Cancer Outcome and Subtype Classification by Gene Expression. // Clin. Cancer Res. — 2005. — N. 11. — P. 4044–4055.
5. Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. // Crit Rev Oncol Hematol. — 2003. — N. 47(2). — P. 127–139.
6. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, et al. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guérin viability. // J Urol. — 1999. — N. 163. — P. 1959–1962.
7. Giannopoulos A, Constantinides C, Fokaeas E, et al. The immunomodulating effect of interferon-gamma intravesical instillations in preventing bladder cancer recurrence. // Clin Cancer Res. — 2003. — N. 9. — P. 5550–5558.
8. Harland S.J. A randomised trial of radical radiotherapy in pT1G3 NXM0 bladder cancer (MRC BS06). UK NCRI Bladder Clinical Studies Group ASCO Meeting Abstracts. — 2005. — N. 23. — P. 4505.
9. Irie A, Uchida T, Yamashita H, et al. Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer recurrence. // Int J Urol. — 2003. — N. 10. — P. 183–189.
10. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005. // CA Cancer J Clin. — 2005. — N. 55. — P. 10–30.
11. Konety BR, Williams RD. Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder. // BJU Int. — 2004. — N. 94 (1). — P. 18–21.
12. Koya MP, Simon MA, and Soloway MS Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. // J Urol. — 2006. — N. 175(6). — P. 2004–2010.
13. Kureshi F, Kalaaji AN, Halvorson L, et al. Cutaneous complications of intravesical treatments for bladder cancer: granulomatous inflammation of the penis following BCG therapy and penile gangrene following mitomycin therapy. // J Am Acad Dermatol. — 2006. — N. 55(2). — P. 328–331.
14. Lamm DL, Blumenstein BA, Crismon JD, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent TA, T1 and CIS TCC of the bladder: a randomised Southwest Oncology Group Study. // J Urol. — 2000. — N. 163. — P. 1124–1129.

15. Lundholm C, Norten BJ, Eckman P, et al. A randomised prospective study comparing long term intravesical installations of MMC and BCG in patients with superficial bladder cancer. // J Urol. — 1996. — N. 156. — P. 372–376.
16. Masters JR, Popert RJM, Thompson PM, et al. Intravesical chemotherapy with epirubicin: a dose response study. // J Urol. — 1999. — N. 161. — P. 1490–1493.
17. Michaelson MD, Shipley WU, Heney NM, et al. Selective bladder preservation for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. // Br J Cancer. — 2004. — N. 90. — P. 578–81.
18. Mugiya S, Ozono S, Nagata M, et al. Long-term Outcome of a Low-dose Intravesical Bacillus Calmette–Guerin Therapy for Carcinoma In Situ of the Bladder: Results After Six Successive Instillations of 40 mg BCG Jpn. // J. Clin. Oncol. — 2005. — N. 35. — P. 395–399.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)