

Адъювантная внутрипузырная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря

И.Г. Русаков, А.А. Быстров, А.А. Теплов, Д.В. Перепечин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

ADJUVANT INTRAVESICULAR CHEMOTHERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA

I.G. Rusakov, A.A. Bystrov, A.A. Teplov, D.V. Perepechin

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

The paper presents the results of using Vero-Mitomycin in patients with superficial bladder carcinoma (SBC). The study included 23 SBC patients over 18 years of age, with invasion levels of pTa, pT1, and differentiation grades of G1–2, ECOG 0 or 1, who were treated at the Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute. The patients were given 6 intravesicular instillations of Vero-Mitomycin in a single dose of 40 mg. During a follow-up, a recurrence developed in 9 (39.1%) patients, a tumorous process progressed in none patient. There were recurrences at 12–16 months. The acute cystitis syndrome was revealed in 2 patients (after 4 and 6 instillations of the drug). Hematological toxicity was not observed. Thus, Vero-Mitomycin is one of the drugs of choice for the first-line intravesicular chemotherapy in patients with low and moderate risk SBC. Intravesicular chemotherapy with Vero-Mitomycin is an effective and low-toxic preventive method against recurrent SBC.

В 2005 г. «грубый» показатель заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) составил 8,94 на 100 тыс. населения, прирост за последние 10 лет — 27%. В настоящее время в России отмечается рост заболеваемости РМП, что объясняется как истинным ростом заболеваемости, так и развитием диагностической службы. Среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 2-е место после рака предстательной железы, по темпам прироста среди онкологических заболеваний — 8–9-е место. На долю поверхностных форм (стадии 0a, 0is, I) приходится до 70–75% всех случаев РМП. Трансуретральная резекция (ТУР) является основной хирургической операцией, выполняемой по поводу поверхностного РМП (ПРМП) [1]. Частота рецидивов ПРМП составляет, по данным разных авторов, 50–90%. Опасность рецидива заключается в том, что рецидивная опухоль может быть менее дифференцированной и более инвазивной. Высокую частоту рецидивирования процесса связывают со многими факторами, основными из которых являются мультицентричность зачатков рака, низкая дифференцировка процесса, имплантация опухолевых клеток во время операции. Для улучшения результатов лечения ПРМП широко применяется адъювантная внутрипузырная химиотерапия, которая при высокой местной эффективности позволяет избежать многих побочных эффектов системной терапии. Целью внутрипузырной терапии во время ТУР является профилактика имплантации опухолевых клеток, после радикальной ТУР — профилактика прогрессирования [1, 2]. В настоящее время имеется порядка десяти химиотерапевтических препаратов, однако говорить о каком-либо из них как о золотом стандарте пока не представляется возможным, так как не накоплен достаточный клинический материал, на основании ко-

торого можно сделать такой смелый вывод. Наиболее широко применяемыми препаратами являются митомицин, доксорубин, ТиоТЭФ, эпирубицин.

Большое количество исследований посвящено использованию митомицина. Его эффективность проверена при различных вариантах опухолей. Митомицин используют при лечении пациентов со злокачественными опухолями около десятка локализаций. Для внутрипузырной терапии он применяется с 1967 г. Митомицин является антибиотиком, выделенным из культуры грибов *Streptomyces caespitosus*. После проникновения в клетку проявляет свойства би- и трифункционального алкилирующего агента, избирательно ингибируя синтез ДНК. В высоких концентрациях вызывает супрессию синтеза клеточной РНК и белка, главным образом в поздних (G1 и S) фазах митоза.

Противопоказаниями к применению являются гиперчувствительность, тромбоцитопения, коагулопатия, в том числе тенденция к кровоточивости, беременность, кормление грудью, детский возраст (в исследованиях на крысах и мышах показано наличие канцерогенного действия). Как ограничения к применению указывают на нарушения функции костного мозга, печени, почек (уровень креатинина в сыворотке крови более 0,15 ммоль/л), предшествующее лечение цитотоксическими препаратами или лучевую терапию. Особо выделяют инфекционные заболевания, так как при ветряной оспе, опоясывающем герпесе есть риск тяжелых осложнений.

При ПРМП проводится ТУР, после которой решается вопрос о проведении внутрипузырной химиотерапии. В тех случаях, когда опухоль небольшая и высокодифференцированная, больных оставляют под тщательным наблюдением. Через 3 мес им прово-

дят цистоскопию и больные сдают анализ мочи на УВС либо цитологическое исследования мочевого осадка.

При опухолях T1, мультицентричном росте, крупных или рецидивирующих опухолях, при сопутствующем раке *in situ* рекомендуется химио/иммунотерапия для снижения риска рецидива. В настоящее время для этой цели также успешно проводится фотодинамическая терапия.

Вопрос о цистэктомии ставится при ПРМП, при неоднократно рецидивирующих опухолях T1G3, при множественном поражении, при тотальном поражении *in situ*, резистентном к лекарственной терапии.

Материалы и методы

Мы представляем результаты применения препарата Веро-Митомицин («Верофарм»), выпускаемого в России аналога митомицина, у больных ПРМП.

Целью нашего исследования было улучшение результатов лечения ПРМП путем адъювантной внутривузырной химиотерапии Веро-Митомицином.

В исследование были включены 23 больных переходно-клеточным ПРМП старше 18 лет с уровнем инвазии pTa, pT1, степенью дифференцировки G1–2, ECOG 0 или 1, пролеченных в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена. Первичные опухоли были у 15 человек, рецидивные — у 8; единичная опухоль — у 17 больных, множественные — у 6. Уровень инвазии pTa отмечался у 10 больных, pT1 — у 13; высокодифференцированный рак — у 15 больных, умеренно дифференцированный — у 8.

Всем больным на первом этапе проведена ТУР всех выявленных опухолей. Для увеличения чувствительности диагностики проводили флюоресцентную цистоскопию в голубом свете. Для этого за 2 ч до операции в полость мочевого пузыря вводили 50 мл 3% раствора аласенса. После цистоскопии в полость мочевого пузыря вводили резектоскоп и производили резекцию данных участков. Больные, у которых была выявлена карцинома *in situ*, глубина инвазии T2 или степень дифференцировки G3, были исключены из исследования.

Режим и методика введения препарата. Всего больным проводили 6 инстилляций Веро-Митомици-

на в разовой дозе 40 мг. Первая инстиляция непосредственно после операции; остальные инстиляции №5 еженедельно. 40 мг препарата растворяли в 50 мл физического раствора, вводили через катетер, затем катетер пережимали. Экспозиция составляла 1 ч.

Наблюдение за больными. Каждому больному проводили цитологическое исследование мочи; УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; цистоскопию 1 раз в 3 мес на протяжении первых двух лет после операции, далее 1 раз в 6 мес; рентгенографию органов грудной клетки 1 раз в 6 мес (первые 2 года), далее 1 раз в год; экскреторную урографию 1 раз в 2 года. Средний срок наблюдения составил $39,7 \pm 3,4$ мес.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения рецидив развился у 9 (39,1%) больных, у одного больного отмечено прогрессирование опухолевого процесса (увеличение степени инвазии из Ta в T1). Рецидивы развились в сроки 12–16 мес. Симптомокомплекс острого цистита выявлен у двух больных (после 4 и 6 инстилляций препарата). Гематологической токсичности в исследовании отмечено не было.

Как и большинство внутривузырных агентов, митомицин не имеет стандартной дозы и режима введения. Многие клиники имеют собственный опыт применения митомицина по определенной схеме. Препарат вводят от 20 до 60 мг в 20–40 мл физиологического раствора 1 раз в неделю до 8–10 доз.

Считается, что оптимальное соотношение эффективности и безопасности достигнуто при использовании препарата в дозах от 20 до 40 мг. Наиболее изученными режимами введения являются внутривузырная инстиляция препарата непосредственно после операции или в течение ближайших 24 ч, а также 4 или 6 еженедельных инстилляций после операции. Ряд авторов рекомендуют продолжать поддерживающий режим на протяжении 1–2 лет после первичного лечения в виде внутривузырных введений препарата 1 раз в месяц или 1 раз в 3 мес. Целесообразность поддерживающей внутривузырной химиотерапии является спорным вопросом, так

как некоторые исследования не показали значительной разницы в частоте рецидивирования и длительности безрецидивного периода при использовании поддерживающей внутривузырной химиотерапии. Проспективные рандомизированные исследования выявили преимущество краткосрочных ранних инстилляций или продолжительных (6 мес и более) внутривузырных введений при начале лечения не ранее

Частота рецидивирования ПРМП при использовании митомицина С в адъювантном режиме [5]

Автор	Число больных	Частота рецидивирования, % после ТУР в монорежиме	после ТУР + внутривузырная ХТ
Huland (1983)	58	40	7
Nijima (1983)	278	46	37
Kim (1988)	43	68	67
Tolly (1988)	397	65	51
Rubben (1990)	83	42	35

чем через 7 сут после операции. Рекомендуемая длительность экспозиции химиопрепарата в полости мочевого пузыря составляет 1,5–2 ч.

Наравне с химиотерапией для профилактики рецидива могут применяться иммунотерапия и фотодинамическая терапия. Широкое распространение получила БЦЖ, живая вакцина из аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis*. Ее действие, по-видимому, основано на активизации противоопухолевого иммунитета. Однако опасность применения живой вакцины (выраженные циститы, аллергические реакции, БЦЖ-сепсис [3]) и высокий процент сенсибилизации населения к туберкулезу были препятствиями для широкого использования данного вида лечения в нашей стране.

В основных рандомизированных исследованиях лечение БЦЖ сравнивали по эффективности с тиофосфамидом, доксорубицином и митомицином, преимущество вакцины перед тиофосфамидом или доксорубицином практически не вызывает сомнений. Проведено несколько рандомизированных исследований для сравнительной оценки эффективности противорецидивного лечения с использованием БЦЖ и митомицина С. Оба этих препарата могут применяться как внутрипузырные агенты первой линии при опухолях низкой и средней степени злокачественности, но при наличии факторов плохого прогноза предпочтение следует отдавать терапии с использованием БЦЖ [2].

Относительно новым направлением является лечение рекомбинантными и нативными цитокинами (интерфероны, интерлейкины) [4].

Сравнительного анализа эффективности указанного метода и БЦЖ на достаточном количестве клинических наблюдений в рамках рандомизированных исследований не проводилось.

Митомицин С имеет мол. массу 329 Д. Это обуславливает минимальную абсорбцию препарата из мочевого пузыря после инстилляций, что способствует меньшей системной токсичности. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании митомицина С как внутрипузырного агента являются химический цистит и аллергические реакции. Ти-

пичный симптомокомплекс химического цистита включает учащенное мочеиспускание и боль, частота его развития достигает около 30%. Известны случаи смертельного исхода от миелосупрессии при внутрипузырном введении 80 мг препарата непосредственно после ТУР мочевого пузыря. Аллергические реакции большей частью представлены кожными высыпаниями. Везикулярные дерматиты рук, ног, генитальные дерматиты и более широко распространенные высыпания встречаются примерно в 9% случаев. Считается, что аллергические реакции на коже при использовании митомицина С как внутрипузырного агента обусловлены гиперчувствительностью замедленного типа.

В таблице приведена частота рецидивирования ПРМП в контролируемых исследованиях при использовании митомицина С в адъювантном режиме. Митомицин С является перспективным химиотерапевтическим агентом, эффективность которого доказана на основании данных рандомизированных исследований.

Выводы

Внутрипузырная химиотерапия является важным компонентом лечения ПРМП. В настоящее время несмотря на наличие нескольких десятков противоопухолевых агентов, применяемых для этой цели, ни один нельзя назвать наиболее эффективным. Веро-Митомицин является одним из препаратов выбора для первой линии внутрипузырной химиотерапии у больных с низким и умеренным риском. Внутрипузырная химиотерапия Веро-Митомицином является эффективным и низкотоксичным методом профилактики рецидивов ПРМП. Веро-Митомицин — более доступный в экономическом плане препарат. На фоне других химиопрепаратов Веро-Митомицин является эффективным, имеет низкую частоту побочных эффектов при интравезикальном применении, достаточно прост для приготовления и введения. Все эти факторы указывают на перспективность исследований по применению митомицина в лечении ПРМП. Внутрипузырная химиотерапия Веро-Митомицином является эффективным и низкотоксичным методом профилактики рецидивов ПРМП.

Рекомендуемая литература

1. Soloway M.S., Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*. 1980;46(5):1158–63.
2. Hirao Y., Okajima E., Ohara S. et al. Prophylactic treatment for superficial bladder cancer following transurethral resection. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;20 (Suppl):S85–90.
3. Elmer A., Bermes U., Drath L. et al. Sepsis and multiple organ failure after BCG-instillation for bladder cancer. *Internist (Berl)* 2004;45(8):935–9.
4. Carballido J., Molto L.M., Olivier D.P. et al. Analysis of the effect of intravesical treatment with interferon- α -2b on clinical evolution and on the in vivo function of T lymphocytes and natural killer cells in patients with superficial bladder tumors. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3(Suppl1): 9–12.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001.
6. Heijden A.G. van der, Witjes J.A. Future strategies in the diagnosis, staging and treatment of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13(5):389–95.
7. Shelley M.D., Court J.B., Kynaston H. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003231.
8. Soulie M., Straub M., Game X. et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 2002;167(3):1325–8.