

## Роль адъювантной внутрипузырной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

А.Ю. Зубков, И.Р. Нуриев, Э.Н. Ситдыков

Кафедра урологии ГОУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Контакты: Ильяс Рустамович Нуриев [ilyasrustamovich@mail.ru](mailto:ilyasrustamovich@mail.ru)

**Цель исследования** – повысить эффективность комбинированного лечения больных немышечно-инвазивным (НМИ) раком мочевого пузыря (РМП). Оценить результаты лечения НМИ РМП при применении трансуретральной резекции (ТУР) в качестве монотерапии и в комбинации с внутрипузырной адъювантной химиотерапией (ХТ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения 59 пациентов с НМИ РМП. В 1-й группе ( $n = 22$ ) больным была выполнена ТУР, во 2-й ( $n = 19$ ) – ТУР и однократное внутрипузырное введение химиопрепарата, в 3-й ( $n = 18$ ) выполнены ТУР и длительное применение внутрипузырной ХТ.

**Результаты и обсуждение.** Частота рецидивов в 1-й группе составила 59,1 %, во 2-й – 57,9 %, в 3-й – 38,89 %. Установлено, что внутрипузырная ХТ в большей степени оказывает влияние на профилактику рецидива в зоне резекции. Частота данного рецидива в 1-й группе составила 31,81 %, во 2-й – 26,32 % и в 3-й – 5,56 %.

**Выводы.** Адъювантная внутрипузырная ХТ является эффективным методом профилактики рецидивов РМП.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, адъювантная химиотерапия, рецидив

### Role of adjuvant intravesical chemotherapy in the combined organ-sparing treatment of non-muscle-invasive bladder cancer

A. Yu. Zubkov, I. R. Nuriev, E. N. Sitdykov

Department of Urology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Objective:** to enhance the efficiency of combined treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) and to assess the results of its treatment using transurethral resection (TUR) as monotherapy and in combination with intravesical adjuvant chemotherapy (CT).

**Subjects and methods.** The results of treatment were analyzed in 59 patients with NMIBC. Twenty-two patients underwent TUR in Group 1; TUR and single intravesical injection of drugs were performed in 19 patients in Group 2; 18 patients had TUR and long-term intravesical CT.

**Results and discussion.** The recurrence rates were 59.1, 57.9, and 38.89 % in Groups 1, 2, and 3, respectively. Intravesical CT was found to appreciably affect the prevention of recurrence in the area of resection. The rate of this recurrence was 31.81, 26.32, and 5.56 % in Groups 1, 2, and 3, respectively.

**Conclusion.** Adjuvant intravesical chemotherapy CT is an effective method to prevent recurrent bladder cancer.

**Key words:** bladder cancer, transurethral resection, adjuvant chemotherapy, recurrence

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 тыс. новых случаев РМП. Данное заболевание становится причиной смерти более 130 тыс. человек [1]. В России эти показатели также остаются неутешительными. Так, в 2010 г. показатель заболеваемости составил 9,71 на 100 тыс. населения, зарегистрировано 13 778 новых случаев РМП, прирост за последние 10 лет составил 15,6 %. За 2010 г. в РФ от РМП умерли 6700 больных. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза составила 19,5 % [2, 3]. Трансуретральная резекция (ТУР) остается основным органосохраняющим методом лечения немышечно-инвазивного (НМИ) РМП. Однако существенный недостаток данного ме-

тода – высокая частота рецидивов, достигающая 85 % [4–6], что обуславливает необходимость поиска новых методов повышения радикальности лечения. По мнению ряда авторов, причинами рецидивирования являются резидуальные опухоли, плоские поражения уротелия, а также имплантация опухолевых клеток во время органосохраняющих операций [7–9].

Так, через 7 нед после ТУР мочевого пузыря в 33 % случаев выявлялись резидуальные опухоли, а в 81 % случаев опухоли рецидивировали в области ТУР [10]. Это вызывает необходимость поиска методов, позволяющих улучшить результаты лечения. Один из путей решения данной проблемы – внутрипузырная адъювантная химиотерапия (АХТ). Однако вопрос о показаниях и режиме применения остается не до конца решенным [4, 5, 11, 12].

**Цели исследования** – повысить эффективность комбинированного лечения НМИ РМП, оценить результаты лечения НМИ РМП при применении ТУР в качестве монотерапии и в комбинации с внутривезикулярной АХТ; на основании полученных результатов определить показания и режимы внутривезикулярной АХТ после ТУР мочевого пузыря.

**Материалы и методы**

Проведен анализ результатов лечения 59 пациентов с НМИ РМП в урологической клинике Казанского ГМУ за период 2000–2014 гг. Самому молодому больному было 17 лет, самому старшему – 88 лет. Средний возраст составил  $63,27 \pm 11,6$  года. Соотношение между мужчинами и женщинами составило 4:1. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе ( $n = 22$ ) больным была проведена ТУР в монорежиме, во 2-й группе ( $n = 19$ ) проведено комбинированное лечение – ТУР с однократным ранним, в течение 24 ч, адьювантным внутривезикулярным введением химиопрепарата (РАХТ), в 3-й группе ( $n = 18$ ) пациентам выполнены ТУР и длительная внутривезикулярная АХТ. Применялись следующие схемы химиотерапии: РАХТ – митомицин С 50 мг или доксирубицин 50 мг в первые 24 ч после ТУР; АХТ – митомицин С 40 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед, затем 1 раз в месяц в течение 6–12 мес или доксирубицин 50 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед, затем 50 мг 1 раз в месяц в течение 12 мес. Показанием к проведению РАХТ считали наличие у пациентов факторов риска рецидивирования (рецидивная опухоль, мультифокальный рост, объем новообразования более 3 см, низкодифференцированная опухоль по данным биопсии). Решение вопроса о дальнейшей АХТ принималось на основании данных гистопатологического исследования операционного материала и имеющихся факторов риска.

У всех пациентов опухолевый рост был подтвержден гистологически. В 69 % случаев в ходе морфологического анализа подтверждался переходо-клеточный рак.

**Результаты и обсуждение**

Длительность наблюдения составила 5 лет. Анализ результатов клинических наблюдений показал, что при использовании стандартной ТУР в качестве самостоятельного метода лечения рецидивирование опухолевого процесса наблюдается в 59,1 % случаев. Частота рецидивов при использовании комбинации ТУР с РАХТ составила 57,9 %. В 3-й группе данный показатель составил 38,89 % (рис. 1). Установлено, что применение РАХТ существенно не влияет на частоту рецидивов как в зоне резекции (26,32 %), так и вне ее (31,58 %) в сравнении с ТУР в качестве монотерапии (27,27 и 31,81 % соответственно).

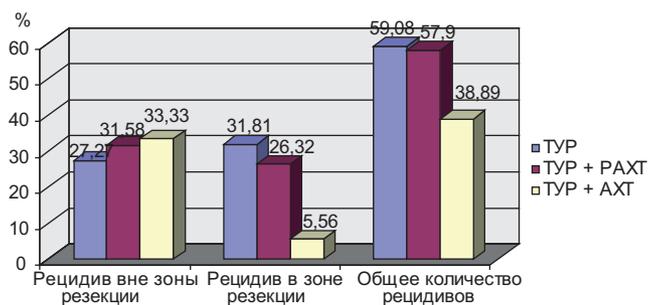


Рис. 1. Частота рецидивов НМИ РМП

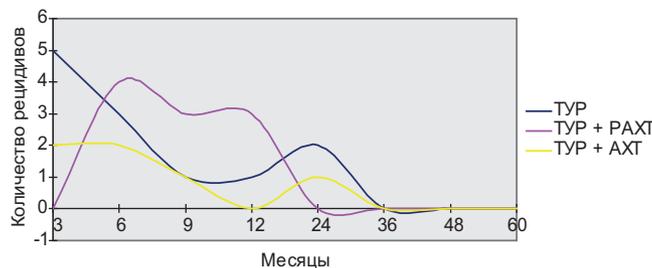


Рис. 2. Хронология развития рецидивов

При этом длительное применение АХТ снижает частоту их развития. Нами отмечено, что локализация рецидивов в группе пациентов, получавших АХТ, была не на месте первичной опухоли, а на участках ранее неизменной слизистой оболочки, что свидетельствует о том, что данный метод лечения в большей степени влияет на профилактику развития рецидива в зоне резекции или так называемого ложного рецидива. В то же время анализ динамики рецидивов позволяет сделать вывод, что РАХТ снижает частоту рецидивов в первые 6 мес (рис. 2). В связи с этим считаем обоснованным применение РАХТ во всех случаях после ТУР с целью профилактики рецидивирования, а также как первый этап АХТ в случае ее необходимости. Применение АХТ позволяет увеличить безрецидивный период с 32 до 40,5 мес у пациентов, имеющих факторы риска развития рецидива, и снижает риск развития рецидивов в течение 5 лет на 20,21 % (см. таблицу). Таким образом, 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе ТУР в монотерапии составила 40,9 %, в группе ТУР с РАХТ – 42,1 %, в группе ТУР с длительной АХТ – 61,1 % (рис. 3).

Сроки безрецидивного периода

Группы	Число пациентов	Безрецидивный период (мес)
ТУР	22	32 ± 26,55
ТУР + РАХТ	19	31,95 ± 27,41
ТУР + АХТ	18	40,5 ± 23,83

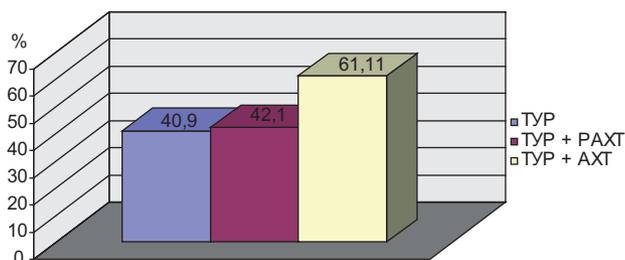


Рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость

**Выводы**

Таким образом, однократное внутрипузырное введение химиопрепарата эффективно в раннем по-

слеоперационном периоде и показано всем пациентам после ТУР с целью профилактики рецидивов. При наличии факторов риска РАХТ не влияет на отдаленные результаты лечения НМИ РМП. Длительная внутрипузырная АХТ после ТУР значительно снижает частоту рецидивов и увеличивает длительность безрецидивного периода. Высокая эффективность АХТ, возможность применения на ранних сроках, низкая частота побочных эффектов и осложнений, простота в выполнении и отсутствие необходимости специального оснащения позволяют рекомендовать ее для применения в клинической практике с целью улучшения результатов лечения НМИ РМП.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

- Ok J.H., Mejers F.J., Evans C.P. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005; 174(4 Pt 1):1177–82.
- Злокачественные новообразования в России в 2010 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 188 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2011. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 240 с.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. 244 с.
- Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 303 с.
- Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практ онкол 2003;4:214–24.
- Кудашев Б.В. Применение метода флуоресцентной диагностики для повышения радикализма трансуретральной резекции мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 122 с.
- Akbal C., Sozen S., Sokmensuer C. et al. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Congress of the European Association of Urology, Abstr. Geneva, 2001. P. 53.
- Hall R.R. The role of transurethral surgery alone and with combined modality therapy. In: N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley et al. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore: William & Wilkins, 1996. P. 509–513.
- Данильченко Д.И. Клиническая оценка и внедрение новых малоинвазивных методов диагностики рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008.
- Chopin D.K., Gattengo B. Superficial bladder cancer. Eur Urol 2002;42:533–41.
- Malmstrom P.U. Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy: Swedish and worldwide experience. Eur Urol 2000;37(Suppl 1):16–20.