

Материалы конгрессов и конференций

V РОССИЙСКАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ЛЕЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер
МГМСУ, Москва

Рак мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости населения России занимает 8-ое место у мужчин и 18-ое - у женщин. С 1990 по 1998 г. заболеваемость раком мочевого пузыря увеличилась на 34,8% и продолжает увеличиваться в среднем на 13% в год.

Рак мочевого пузыря в первую очередь поражает мужчин. Соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, равняется 88:12. Причина возникновения рака неизвестна, но абсолютно доказанными являются профессиональные вредности. Сегодня известны около 40 профессий с высоким риском заболеваемости раком мочевого пузыря, большинство из которых относятся к резиновой и красильной промышленности. Ведущее значение в этиологии рака мочевого пузыря имеют курение и привычка длительно задерживать мочу в мочевом пузыре.

Согласно современной клинической классификации рака мочевого пузыря, к поверхностным относятся опухоли, не выходящие за пределы слизистой оболочки: Ta (неинвазивная папиллярная карцинома), Tis (карцинома in situ) и T1 (опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань). Помимо глубины инвазии, большое значение в отношении прогноза эффективности лечения и продолжительности жизни имеет степень дифференцировки опухоли, обозначаемая G и измеряющаяся в баллах от 1 до 4.

Сложность диагностики рака мочевого пузыря на начальных стадиях объясняется бессимптомной картиной заболевания. У большинства пациентов причиной обращения к урологу служит гематурия, появляющаяся, чаще всего, на II-III стадиях заболевания. Помимо стандартного общего обследования, пациенты с подозрением на рак мочевого пузыря должны подвергаться специфическому обследованию, включающему цитологическое исследование мочи, иммунохроматографическое исследование на наличие гена опухоли мочевого пузыря в моче (BTA), иммуноферментный метод определения ядерных матричных белков (NMP-22) и некоторые другие, менее распространенные неспецифические тесты. Самым информативным и точным диагностическим методом, тем ни менее, остается уретроцистоскопия с биопсией мочевого пузыря. Широко применяются также ультразвуковые и рентгенологические методы исследования. Все большую популярность завоевывает флуоресцентная цистоскопия с введением в мочевой пузырь 5-аминолевулиновой кислоты.

Лечение больных поверхностным раком мочевого пузыря обычно начинают с трансуретральной резекции. Неoadьювантная химио- и иммунотерапия применяется редко. Операция носит лечебно-диагностический характер и призвана по возможности более радикально удалить опухоль. Основание опухоли удаляется, включая мышечный слой, и исследуется отдельно. Морфологическое исследование основания опухоли дает наиболее точное представление о глубине инвазии.

Поверхностные формы рака мочевого пузыря (Ta,T1,Tis) обладают выраженной тенденцией к рецидивированию: частота рецидивов колеблется от 50% до 95%. Группу высокого риска в отношении частоты рецидивов и возможного перехода в инвазивные стадии составляют больные

с мультифокальным поражением мочевого пузыря, низкодифференцированными формами (G3), а также больные раком *in situ*. Так, при низкодифференцированном поверхностном раке мочевого пузыря рецидивы после проведенного лечения возникают у 80% больных, а почти у половины из них поверхностный рак переходит в инвазивные формы (Koch, 1996). Рак *in situ* мочевого пузыря прогрессирует в инвазивные формы у 54% больных (Lamm, 1992).

"Золотым стандартом" в лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря во всем мире признается трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей (адъювантной) внутривезикулярной химио- или иммунотерапией.

Из наиболее известных препаратов для химиотерапии следует упомянуть тиотэф, адриамицин и митомицин С. В последние годы популярность химиотерапии при поверхностном раке мочевого пузыря значительно уменьшилась за счет широкого распространения иммунотерапии. Из всех химиотерапевтических препаратов лишь митомицин С может сравниться по эффективности с иммунотерапией, но стоимость его на курс лечения значительно выше.

Адъювантная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря получила широкое распространение после того, как в 1976 г. Morales и соавторы впервые опубликовали данные об эффективном внутривезикулярном применении вакцины БЦЖ с целью профилактики продолженного роста и рецидивов опухоли. Базовый курс лечения БЦЖ подразумевает выполнение 6 инстилляций с периодичностью в одну неделю. Многими исследованиями доказано повышение эффективности проводимого лечения при пролонгации курса до 12, а в отдельных случаях и до 26 инстилляций за последующие 3 года. (Lamm et al., 1997).

Механизм противоопухолевого действия вакцины БЦЖ до конца не изучен, однако многочисленными исследованиями показано, что в его основе лежит локальная иммунная реакция, в которой задействованы Т-лимфоциты, макрофаги и целый ряд цитокинов.

Рецидивы поверхностного рака TaG1 после ТУР мочевого пузыря и адъювантной иммунотерапии наступают в среднем у 6,5% больных (Kulkarni с соавт., 1997). Однако частота рецидивов рака после аналогичного лечения больных в стадии T1G3 остается сравнительно высокой и составляет 39,7% (de Paula с соавт., 1997). В этой связи у 1/3 пациентов, страдающих раком мочевого пузыря в стадии T1G3, альтернативой ТУР в сочетании с внутривезикулярной иммунотерапией, по мнению Webster с соавт.(1997), Palou с соавт. (1997) и др., является цистэктомия. Тем не менее, подобная точка зрения на тактику лечения больных поверхностными формами рака мочевого пузыря остается дискуссионной.

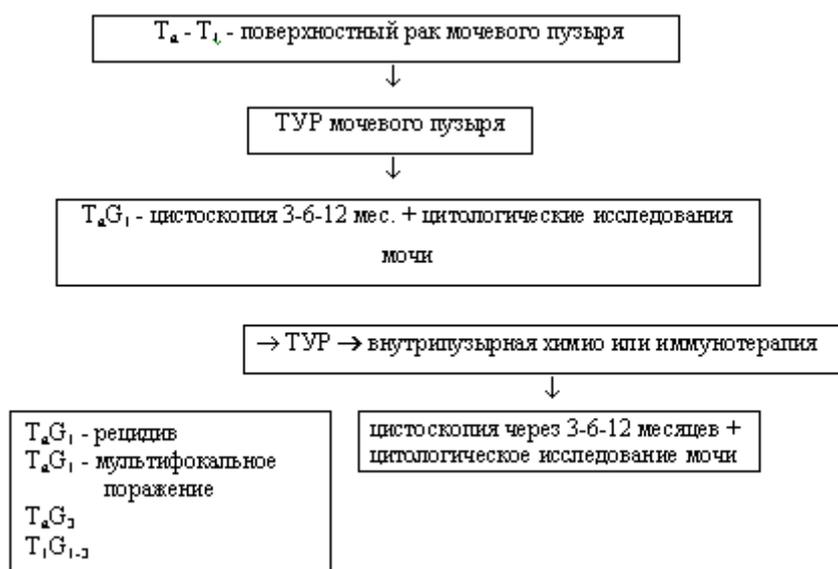
Несколько сравнительных исследований эффективности сочетания монотерапии БЦЖ и комбинированной терапии БЦЖ с химиотерапевтическими препаратами выявило отсутствие статистически значимых различий.(Witjes et al., 1998). По этой схеме инстилляций БЦЖ предварялись 4-х кратным введением митомицина С.

Еще одним методом иммунотерапии рака мочевого пузыря является внутривезикулярное введение интерферонов. Наиболее популярным препаратом этой фармакологической группы является интерферон-α. Интерфероны обладают доказанной иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, но эффективность их применения уступает терапии БЦЖ. Единственное исследование комбинированного применения БЦЖ и IFN-α-2b у 12 пациентов показало хорошую переносимость и 75% эффективность лечения. (Stricker et al., 1996).

Помимо БЦЖ и интерферона-а, еще одним препаратом с иммуномодулирующим действием, заслуживающим упоминания, является интерлейкин-2. Первый опыт его применения принадлежит Piza и соавторам (1984). Немногочисленные результаты его применения свидетельствуют о более низкой по сравнению с БЦЖ эффективности лечения.

Существует мнение, что трансуретральная резекция мочевого пузыря может привести к диссеминации опухолевого процесса (Soloway, 1980; Pode с соавт., 1987; Dosterlink с соавт., 1993) и поэтому необходимы внутривезикулярные инстилляциии химиопрепаратов или БЦЖ непосредственно после завершения операции. Это положение является дискуссионным и требует убедительных доказательств, тем более что Teran с соавт. (1997), изучив иммуноцитохимическим методом клеточный состав периферической крови у 10 больных до и через 1 час после ТУР мочевого пузыря по поводу поверхностного рака, не выявили признаков диссеминации опухолевого процесса.

В нашей клинике принят следующий алгоритм лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря:



За период с 1995 по 2001 гг. в урологической клинике МГМСУ прошли лечение 172 больных поверхностным раком мочевого пузыря, которым была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с адьювантной внутривезикулярной иммунотерапией БЦЖ. Средний возраст пациентов составил 44,7 года, мужчин было 148, женщин - 24. Стадия pT_a была диагностирована у 94 пациентов, а pT₁ - у 78. Терапия проводилась по схеме Morales: после стандартного инициального курса проводилась поддерживающая терапия в виде ежемесячных инъекций в течение полугода.

Исследование носило параллельный характер: у 62 больных (средний возраст 47,1 года; 25 больных со стадией pT_a и 37 - со стадией pT₁) по аналогичной схеме выполнялись инстилляциии доксорубицином в дозе 40 мг. У 13 больных (средний возраст 52,4 года) со стадией pT₁ после ТУР мочевого пузыря проведен курс адьювантной химиотерапии (у 9 пациентов использовался адриабластин, а у 4 - митомицин С).

Для объективной оценки принятой в клинике тактики лечения больных поверхностными формами рака мочевого пузыря были изучены результаты лечения 17 больных (16 мужчин и 1 женщина),

которым была выполнена только ТУР мочевого пузыря без адъювантной терапии. Средний возраст больных в группе сравнения составил 54,3 года, стадия заболевания - pTa-pT1.

Длительность наблюдения составила 36 мес. За это время рецидив рака мочевого пузыря диагностирован у 39% пациентов из группы БЦЖ терапии и у 71% пациентов из группы лечения доксорубицином. В группе, в которой проводилось лечение митомицином С, рецидивы развились у 25% больных. В группе терапии адриабластином рецидив рака мочевого пузыря зафиксирован у 54% пациентов. В группе сравнения (у пациентов, не получавших адъювантную терапию после ТУР мочевого пузыря) рецидив рака зафиксирован у 78%.

Побочных эффектов, выходящих за рамки клинических проявлений цистита, отмечено не было. Дизурия явилась причиной отказа от проведения поддерживающей терапии у 6 больных группы терапии БЦЖ и у 11 пациентов, получавших инстилляции Доксорубицином.

У 76 пациентов (средний возраст 64,2 года) с поверхностным раком мочевого пузыря при локализации опухолей в труднодоступных участках (дно, верхушка и передняя стенка мочевого пузыря) трансуретральная резекция выполнялась в сочетании с трансуретральной вапоризацией тканей по "бутербродной" методике. У 34 пациентов из этой группы проведен курс адъювантной иммунотерапии препаратом IFN-a-2b. Срок наблюдения составил 22 мес. За это время рецидив рака мочевого пузыря наступил у 59,2% пациентов, получивших только хирургическое лечение, и у 27,4% пациентов, у которых проводилась адъювантная иммунотерапия.

Таким образом, адъювантная внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ и IFN-a-2b значительно снижает вероятность развития рецидива поверхностного рака мочевого пузыря после ТУР. Ее эффективность сравнима с эффективностью внутрипузырной химиотерапии митомицином С. Вместе с тем, частота рецидивов рака мочевого пузыря при использовании в качестве адъювантной химиотерапии адриабластина и доксорубицина существенно ниже и практически не отличается от таковой при применении для лечения поверхностного рака только трансуретральной резекции.