



Внутрипузырная химиотерапия после ТУР поверхностного рака мочевого пузыря

Д.м.н., проф. М.И. КОГАН, к.м.н. О.Н. ВАСИЛЬЕВ

Проведен анализ результатов лечения 77 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых ТУР и внутрипузырной химиотерапии. Рецидив опухоли определен после проведения внутрипузырной химиотерапии у 10,4% больных при временном диапазоне его возникновения в среднем 23,1 месяца. В 6,5% случаев отмечена прогрессия опухоли. Выявлено, что применение немедленной (в течение 6 часов) внутрипузырной химиотерапии после ТУР немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ведет к значительному снижению количества рецидивов и риска прогрессии опухоли мочевого пузыря, а использование для внутрипузырной химиотерапии цисплатина наряду с митомицином обеспечивает лучшие результаты в сравнении с доксорубицином.

Введение

Рак мочевого пузыря является вторым по распространенности злокачественным заболеванием мочеполовой системы и второй наиболее распространенной причиной смерти среди мочеполовых опухолей. Примерно 75% новых случаев рака мочевого пузыря в США и Европе ограничиваются слизистой оболочкой и/или собственной пластинкой, тогда как в России данный показатель составляет всего 20–30%. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря представляет для врача и пациента значительные сложности. До 80% пациентов с немышечно-инвазивным

раком мочевого пузыря требуется лечение путем трансуретральной резекции (ТУР) с внутрипузырной химио- или имуноотерапией [1]. Риск рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря приближается к 80%. Относительное значение клинических и патологических факторов течения опухолевого процесса зависит от вида адьювантной внутрипузырной терапии. Адьювантная внутрипузырная БЦЖ-терапия снижает риски рецидива опухоли на 30% по сравнению только с ТУР [2, 3] и продлевает время до прогрессии заболевания [3, 4]. Большинство исследователей придерживают-

ся мнения, что для снижения риска рецидива и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря необходимо проводить внутрипузырную химиотерапию непосредственно после ТУР опухоли мочевого пузыря. Риск рецидивирования опухоли статистически значимо снижается (до 16–50%) по сравнению с больными, не получавшими внутрипузырную химиотерапию (32–34%), прогрессия отмечена в 8–17% и 11–63% случаев соответственно [5–7]. Эффективность внутрипузырной химиотерапии после ТУР мочевого пузыря при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря остается неоднозначной. В связи с этим нами был проведен анализ результатов лечения у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, у которых после ТУР мочевого пузыря проводилась внутрипузырная химиотерапия.

Материалы и методы

В исследование включены 77 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых ТУР и внутрипузырной химиотерапии с 2003 по 2008 г. Всем больным выполняли ТУР опухолей мочевого пузыря по стандартной методике до глубокого мышечного слоя с непосредственным внутрипу-

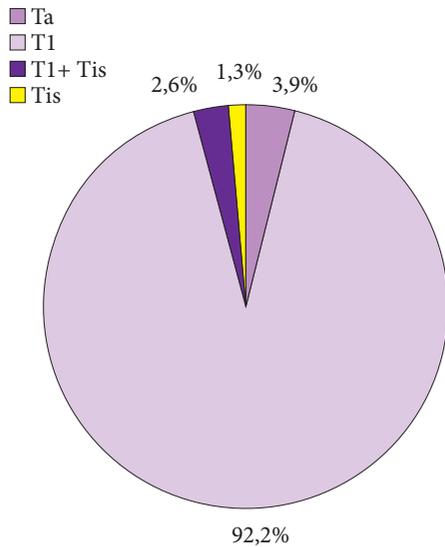


Рис. 1. Стадия опухоли

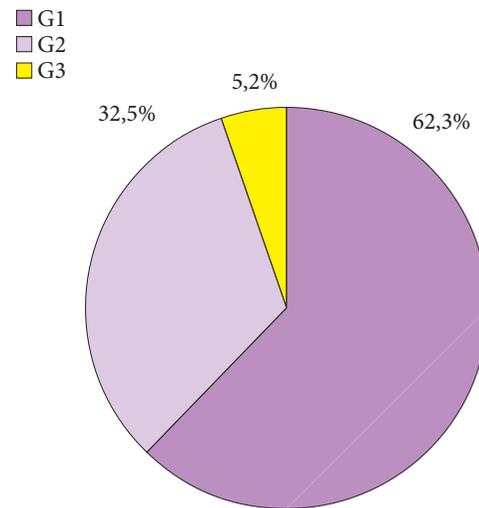


Рис. 2. Дифференцировка опухоли

зырным введением после нее химиопрепарата. В 74% случаев использовали цисплатин в дозе 50 мг с экспозицией 60 минут, в 15,6% – митомицин в дозе 40 мг, в 10,4% – доксорубин 50 мг с аналогичной экспозицией. Степень дифференцировки оценивали по классификации ВОЗ 1973 г. Патологическую стадию устанавливали в соответствии с системой TNM. Наличие рака *in situ* (Tis) определяли как наличие Tis в сочетании с другими патологическими категориями либо в моноформе. Наблюдение больных после ТУР с внутрипузырной химиотерапией проводили в соответствии с существующими протоколами послеоперационного наблюдения: РеТУР производили в сроки 4–6 недель после первичного лечения, контрольные цистоскопии для исключения или подтверждения рецидива опухоли и/или ее прогрессии выполняли 3–4 раза в течение первого года, раз в полгода в течение второго года, а затем ежегодно. Статистический анализ осуществлен при помощи программы Statistica 6.0. Различия в распределениях по нескольким градациям признаков оценивали по критериям Фишера и хи-квадрат, используя абсолютные

значения частот, в модуле непараметрической статистики. Кроме того, сравнение альтернативных показателей, представленных в виде процентов, проводили по t-критерию Стьюдента – с помощью дифференцировочного теста в модуле описательной статистики. Во всех случаях сравнения результаты различий считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Средний возраст больных составил 58 лет (18–78 лет), 88,7% из них были мужчины. Медиана наблюдения за пациентами составила 29,2 месяца (6–72 месяца). Преобладающей была стадия pT1 – 71 больной (92,2%). Tis в моноформе встретился в единичном случае (1,3%) (рис. 1). Высокодифференцированные (G1) опухоли доминировали в структуре всех опухолей и обнаруживались у 48 больных (62,3%), тогда как умеренно-дифференцированные (G2) и низкодифференцированные (G3) встречены в 25 (32,5%) и 4 (5,2%) случаях соответственно (рис. 2). Размеры опухолей и количество опухолей в мочевом пузыре показаны на рисунках 3, 4. Размеры опухолей состави-

ли от 1 до 6 см, при этом опухоли размерами 1–3 см преобладали у 37 (48,1%) больных, тогда как опухоли > 3 см определены у 40 (51,9%) больных, опухоли > 5 см удалены у 11 (14,3%) пациентов. Клинически значимых осложнений после интравезикальной химиотерапии у больных выявлено не было, за исключением поллакиурии, отмеченной в 1 случае. Рецидив опухоли определен при использовании всех 3 химиопрепаратов у 8 больных (10,4%). Причем развитие рецидива выявлено достоверно чаще при внутрипузырной инстилляцией доксорубина – 4 случая (50% от случаев с доксорубином), тогда как при использовании митомицина и цисплатина рецидив отмечен в 2 (16,6% и 3,5%) случаях соответственно ($p < 0,05$). Временной диапазон возникновения рецидива опухоли в среднем составил 23,1 месяца (3–38 месяцев). Случаи рецидива опухоли по времени при применении различных химиопрепаратов указаны на рисунке 5. Более быстрое возникновение рецидива опухоли имело место в группе больных с интравезикальными инстилляциями доксорубина, и более поздний рецидив рака мочевого пузыря – в группе с интравезикальным введением

Урология

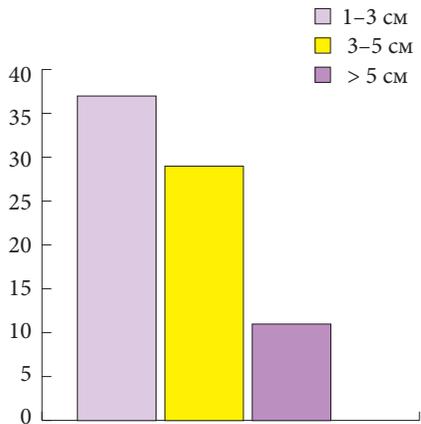


Рис. 3. Размеры опухоли

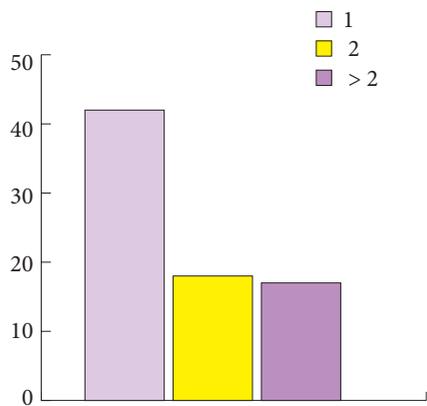


Рис. 4. Количество опухолей

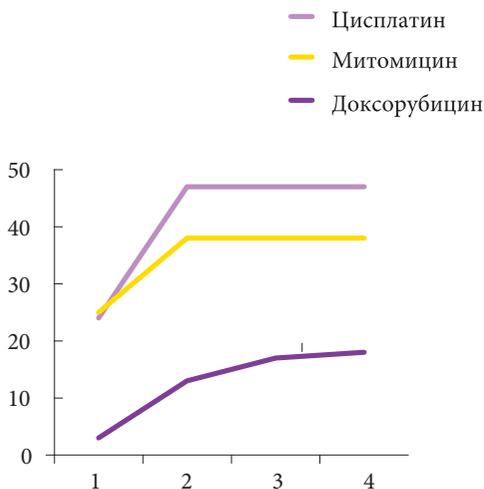


Рис. 5. Количество рецидивов опухоли

дисплатина. Группа больных с введением митомина занимает промежуточное положение по возникновению рецидивов опухоли. При этом необходимо отметить, что в 92% случаев рецидивы возникали при размерах опухолей более 3 см и наличии умеренной или низкой дифференцировки опухолей по данным гистологического исследования после ТУР. Кроме этого, в 5 случаях (6,5%) отмечена прогрессия опухоли, потребовавшая выполнения радикальной цистэктомии, в 3 случаях из которых определялся Tis как наряду с папиллярной опухолью мочевого пузыря, так и в моноформе, что указывает на необходимость учитывать данный фактор как фактор риска прогрессии опухоли мочевого пузыря.

Обсуждение

Стандартом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается выполнение ТУР опухоли мочевого пузыря с адьювантной внутрипузырной химиотерапией [8]. Однако, по последним данным, только 4% урологов США используют непосредственное введение химиопрепарата после ТУР опухоли, что свидетельствует о снижении результативности данной терапии [9, 10]. По данным недавних исследований, риск развития рецидива рака мочевого пузыря при монотерапии путем ТУР составляет до 75%, а прогрессия опухоли отмечается в 11–63% случаев [3, 5–7]. В нашем исследовании был отмечен значительно меньший процент развития рецидивирования рака мочевого пузыря после ТУР с непосредственной внутрипузырной химиотерапией – 10,4% при медиане наблюдения 29 месяцев. При этом рецидив развивается достоверно реже при внутрипузырной химиотерапии цисплатином в дозе 50 мг с экспозицией в мочевом пузыре 60 минут. Время до возникновения рецидива опухоли увеличивается при применении митомина и цисплатина в сравнении с доксорубином, что соответствует

многочисленным исследованиям по оценке эффективности митомина и доксорубина для внутрипузырной химиотерапии [10–12]. Прогрессия опухоли в когорте наших больных отмечена только в 6,5% случаев, тогда как некоторые зарубежные исследования указывают на отсутствие влияния внутрипузырной химиотерапии на снижение прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [11, 13]. Рецидив и прогрессия опухоли зависят от патогистологических характеристик: так, количество рецидивов опухоли возрастает при опухолях больших размеров, умеренно- и низкодифференцированных, а также при наличии Tis. Указанные факторы являются определяющими, по данным некоторых исследований, для развития рецидива и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [5, 12, 14]. Таким образом, применение внутрипузырной химиотерапии ведет к улучшению результатов лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, однако требуется продолжение изучения специализированных молекулярных и генетических маркеров, определяющих эффективность ответа проводимой терапии.

Выводы

Применение немедленной (в течение 6 часов) внутрипузырной химиотерапии после ТУР немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ведет к значительному снижению количества рецидивов и риска прогрессии опухоли мочевого пузыря. Использование для внутрипузырной химиотерапии цисплатина наряду с митоминном обеспечивает лучшие результаты в сравнении с доксорубином. Для полноты оценки эффективности внутрипузырной химиотерапии и оценки прогноза рецидива и прогрессии рака мочевого пузыря необходимы дальнейшие ретро- и проспективные исследования в многочисленных специализированных центрах. ☺