



# Адьювантная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Д.м.н. И.В. ЧЕРНЫШЕВ, к.м.н. Ю.В. САМСОНОВ

**К**мышечно-неинвазивной форме РМП относятся  $T_a$  – неинвазивная папиллярная карцинома;  $T_{is}$  – карцинома in situ;  $T_1$  – опухоль, распространяющаяся на субэпителиальную соединительную ткань. После проведенного оперативного лечения рецидивирование среди данной группы пациентов составляет около 70%, прогрессирование – 20–30%. Факторы рецидивирования и прогрессирования рассчитываются индивидуально, согласно системе EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), которая учитывает количество опухолей, их размер, частоту предшествующих рецидивов, наличие карциномы in situ, степень дифференцировки, стадию заболевания. Наиболее важное прогностическое значение для появления инфильтративного роста имеют степень анаплазии и стадия первичной опухоли. Основываясь на данных прогностических факторах, все поверхностные опухоли мочевого пузыря можно разделить на следующие группы риска [2]:

- группа низкого риска: единичные опухоли  $T_aG_1$  менее 3 см в диаметре;
- группа высокого риска:  $T_aG_1$ , множественные или часто рецидивирующие опухоли,  $T_{is}$ ;
- группа умеренного риска: остальные поверхностные опухоли  $T_{a-1}$ , G1-2, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Стандартным лечением мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря считается трансуретральная резекция (ТУР) с вапоризацией

*Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 18-е место – у женщин. Среди онкоурологических заболеваний РМП находится на втором месте после рака простаты. В 2009 г. в России было выявлено 13 260 больных РМП (примерно 9,34 на 100 тыс. населения, средний возраст больных 67,0 лет) [1], общий прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,57%, смертность от РМП в 2009 г. – 6933 человек. К сожалению, выявляемость РМП на I стадии составляет не более 40%, несмотря на повсеместное распространение УЗИ, КТ и МРТ в лечебных учреждениях России.*

или без нее. С целью профилактики рецидивирования и прогрессирования заболевания после ТУР проводится адьювантная внутрипузырная химиотерапия (ВХТ) либо внутрипузырная иммунотерапия (ВИТ). Эти рекомендации основаны на результатах метаанализа, полученных при сравнении химиотерапии и иммунотерапии. Всем пациентам сразу после операции следует ввести одну дозу химиопрепарата в течение 6 часов после ТУР (выбор химиопрепарата определяется лечащим врачом) [3]. Дальнейшее лечение зависит от риска возникновения у пациентов рецидивов или прогрессии болезни. Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано. Большим, относящимся к группам умеренного и высокого риска развития рецидива, требуется проведение 4–8-недельного курса внутрипузырной БЦЖ- или химиотерапии.

## Адьювантная внутрипузырная химиотерапия (АВПХТ)

Препарат для внутривезикулярного лечения РМП должен обладать двумя основными свойствами: высокой противоопухолевой активностью по отношению к уротелиальному РМП и низкой системной и местной токсичностью. В настоящее время наиболее изученными и часто используемыми препаратами для ВХТ являются тиофосфамид, митомицин, доксорубицин, эпирубицин.

### Тиофосфамид (Thiophosphamide)

Впервые сообщение о применении препарата как внутрипузырного агента при РМП принадлежит Jones и Swinney. Тиофосфамид обычно назначается в дозе 30–60 мг. Инстилляций препарата проводятся 1 раз в неделю в течение 6 недель. Лечение может быть продолжено до одного года с еже-



месячной инстилляцией. При наличии симптомов острого цистита лечение должно быть приостановлено.

### *Доксорубицин (Doxorubicin)*

Как внутрипузырный агент препарат используется в различных дозах от 30 до 100 мг. Схема введения: еженедельные инстилляции на протяжении 6–8 недель с внутрипузырной экспозицией 1–2 ч. Системные побочные реакции при внутрипузырном лечении выявля-

ются редко и включают тошноту, рвоту, диарею (1,7%), повышение температуры тела (0,8%), аллергические реакции (0,3%). Н. Akaza и соавт. [4], проанализировав результаты лечения более 600 больных, не выявили системных побочных эффектов при внутрипузырном назначении препарата. Местные побочные эффекты доксорубицина более выражены. При анализе 399 пациентов химический цистит был зарегистрирован у 28,8% больных. При применении высоких доз доксорубицина (8 еженедельных инстилляций по 100 мг) у 16% больных (7 из 44) отмечено уменьшение объема мочевого пузыря.

### *Эпирубицин (Epirubicin)*

Препарат обычно вводится в дозе 30–80 мг. Схемы введения агента различны: одни авторы предлагают вводить ежедневно в течение 3 дней, затем делать перерыв 4 дня, далее – 3 ежедневных введения. Время экспозиции препарата в мочевом пузыре – 1–2 ч. М. Kuroda и соавт. оценили токсичность эпирубицина у 911

### *Митомицин (Mitomycin)*

больных. У большинства пациентов была выполнена схема еженедельного введения препарата в дозе 50 мг. Проявлений системной токсичности зарегистрировано не было. Химический цистит был выявлен у 14% больных. Частота возникновения локальной токсичности зависит от дозы введенного препарата. При единственной инстилляции эпирубицина в дозе 80 мг циститы выявлены у 6,8% пациентов [5]. Также ряд авторов сообщают о минимальном количестве осложнений при внутрипузырной инстилляции препарата в дозе 30 мг еженедельно в течение 8 недель. В другом исследовании 43 пациентам были проведены 6 еженедельных инстилляций 50 мг эпирубицина. Лекарственный цистит был выявлен у 21% больных, срок наблюдения составил 2 года. Гематологической токсичности отмечено не было. Результат сравнительного исследования химиотерапевтических агентов показал большую эффективность и меньшую токсичность эпирубицина по сравнению с доксорубицином [6].

(уровень креатинина в сыворотке крови более 0,15 ммоль/л), предшествующее лечение цитотоксическими препаратами или лучевая терапия. Применение митомицина при некоторых инфекционных заболеваниях (ветряная оспа, опоясывающий герпес) может привести к тяжелым осложнениям.

Схемы лечения различны, доза может варьировать от 20 до 60 мг в 20–40 мл физиологического раствора еженедельно (до 8–10 доз). Оптимально однократное введение 20–40 мг препарата. Наиболее применимыми и хорошо изученными режимами введения являются внутрипузырная инстилляция препарата непосредственно после операции или в течение ближайших 24 часов, а также от 4 до 6 еженедельных инстилляций после операции. Длительность экспозиции химиопрепарата в полости мочевого пузыря составляет 1,5–2 часа. Целесообразность поддерживающей внутрипузырной химиотерапии (на протяжении 1–2 лет) является спорным вопросом, так как ряд исследований не показали значительного преимущества в частоте рецидивирования и длительности безрецидивного периода при использовании поддерживающей внутрипузырной химиотерапии [7, 8, 9].

Наиболее частыми побочными эффектами при внутрипузырном введении митомицина являются химический цистит и аллергические реакции. Характерный симптомокомплекс химического цистита включает учащенное мочеиспускание и боль. Эти симптомы проявляются в 6–41% случаев (в среднем в 15,8%). Митомицин имеет молекулярную массу, равную 329 D. Это обуславливает минимальную абсорбцию препарата из мочевого пузыря после инстилляций, что снижает системную токсичность. Лейкопения и тромбоцитопения выявляются только в 0,7% случаев. Известны случаи смертельного исхода от миелосупрессии при внутрипузырном введении 80 мг препарата непосредственно после ТУР мочевого пузыря. Аллергические реакции – везикулярные дерматиты рук, ног, генитальные дерматиты и более

*Митомицин имеет молекулярную массу, равную 329 D. Это обуславливает минимальную абсорбцию препарата из мочевого пузыря после инстилляций, что снижает системную токсичность. Лейкопения и тромбоцитопения выявляются только в 0,7% случаев.*



широко распространенные высыпания – встречаются примерно в 9% случаев. Сморщивание мочевого пузыря наблюдается у 0,5% больных. В некоторых исследованиях отмечается бессимптомное образование кальцинатов в полости мочевого пузыря. В таблице 1 приведены данные о частоте рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря в контролируемых исследованиях при использовании митомицина в адьювантном режиме. Митомицин является перспективным химиотерапевтическим агентом, эффективность которого доказана в рандомизированных исследованиях.

Препарат Веро-митомин (компания «Верофарм») является аналогом Митомицина С, выпускаемым в России. В исследование, проведенное проф. И.Г. Русаковым и соавт., были включены пациенты с мышечно-неинвазивным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, с уровнем инвазии pT<sub>a</sub>, pT<sub>1</sub>, степенью дифференцировки G1-G2, ECOG 0 или 1, первичные опухоли были у 65,2%, рецидивные – у 34,8% пациентов, единичная опухоль была у 70% больных, множественные наблюдались у 30%. Уровень инвазии pT<sub>a</sub> отмечался у 42% больных, pT<sub>1</sub> – у 68; высокодифференцированный рак выявлен у 65,2% больных, умереннодифференцированный – у 34,8%. Рецидив рака после применения Веро-митомин был выявлен в 39,1% случаев, прогрессирование опухолевого процесса (увеличение степени инвазии процесса из T<sub>a</sub> в T<sub>1</sub>) – в 4,3%. Рецидивы развились через 12–16 месяцев. Осложнение в виде острого цистита выявлено в 8,7% (после 4 и 6 инстилляций препарата). Гематологической токсичности в исследовании отмечено не было [10].

### Внутрипузырная иммунотерапия

С конца 80-х гг. XX века широко используется внутрипузырная иммунотерапия (ВИТ), основанная на применении рекомбинантных или нативных цитокинов. Наиболее хорошо изученными и широко применяемыми в прак-

**Таблица 1. Частота рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря при использовании Митомицина С в адьювантном режиме**

Автор, год проведения исследования	Число больных	Частота рецидивирования в группах, %	
		Трансуретральная резекция	Трансуретральная резекция + химиотерапия
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

тике являются рекомбинантные интерферон-альфа (ИФН-α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2). Положительные результаты в виде увеличения безрецидивного периода были получены многими авторами при использовании высоких доз препаратов. Показана эффективность малых доз реалдирина и интрона А при длительной экспозиции препарата в мочевом пузыре. При ВИТ реалдирином рецидивы выявлены у 20% больных. Средний срок наблюдения составил 28,6 месяца. При использовании ИФН-α рецидивы возникли у 10% больных, срок наблюдения – 13,8 месяца [11]. Внутрипузырная БЦЖ-терапия в адьювантном режиме, впервые предложенная Morales в 1976 г., обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким и средним риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адьювантного лечения для данной категории больных.

Под воздействием живой вакцины происходит активация иммунокомпетентных клеток стенки мочевого пузыря с образованием БЦЖ активированных клеток-киллеров (ВАК-клетки). Минимальный срок, по истечении которого можно начинать лечение, – 2 недели. Доза БЦЖ для однократной инстилляций варьирует от 60 до 150 мг. Наиболее часто использу-

ется 6-недельный курс индукции, подразумевающий еженедельные инстилляционные вакцины БЦЖ в мочевой пузырь. Через 2–3 месяца после инициального курса начинается проведение поддерживающей терапии, которая продолжается в виде ежемесячных инстилляций БЦЖ до 6 месяцев или более – до 1, 2, 3 лет. Осложнения БЦЖ-терапии обусловлены местным и системным действием вакцины. Более чем в 60% случаев выявляется цистит. Микроскопическая гематурия и пиурия присутствуют у пациентов на протяжении практически всего периода лечения. Лихорадка отмечается у четверти больных. Необходимо помнить о том, что не рекомендуется проводить очередную инстилляцию при наличии выраженных побочных реакций от предшествующего введения. Отсрочка на 1–3 недели от намеченного графика в данной ситуации не приведет к снижению эффективности лечения. Если последнюю инстилляцию больной перенес тяжело, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата на 1/2 или на 1/3 от начальной. Это позволяет снизить токсичность препарата на 20–30%, что подтверждается результатами различных исследований. В некоторых исследованиях утверждается, что подобное снижение дозы приводит к ухудшению выживаемости у больных с опухолями



высокого риска, по данным других авторов – не влияет на прогноз заболевания. Особую опасность представляют системные токсические проявления БЦЖ-терапии. БЦЖ-сепсис возникает в 0,4% случаев и сопровождается быстрым нарастанием симптомов (высоким повышением температуры тела, болями в суставах, гипотонией) через 2 ч после инстиляции или травматичной катетеризации. Органоспецифическая манифестация может быть представлена эпидидимоорхитами, пневмониями и гепатитами, которые возникают в 2–3% случаев и требуют госпитализации [12, 13].

*ВХТ обладает высокой противорецидивной эффективностью у пациентов со средним и низким риском развития рецидива, имеет низкую частоту побочных эффектов при интравезикальном применении. Применение химиопрепаратов, в частности, Веро-митомидина, является менее токсичным методом профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря в сравнении с БЦЖ-терапией.*

Учитывая, что ВИТ с применением БЦЖ имеет высокую эффективность, в мире проводятся разнообразные исследования, направленные на снижение токсичности препарата. Это достигается следующими способами: 1) снижение дозы БЦЖ (до сверхнизких) и увеличение интервала между введениями; 2) комбинированная терапия с цитокинами; 3) совместное применение с внутрипузырными химиотерапевтическими агентами; 4) редукция курса лечения; 5) совместное использование БЦЖ и противотуберкулезных препаратов. Результаты рандомизированных исследований, в которых БЦЖ-вакцина сравни-

валась по эффективности с тиофосфамидом, доксорубицином, продемонстрировали преимущество БЦЖ-терапии. Проведено 7 рандомизированных исследований по сравнению эффективности внутрипузырного лечения БЦЖ и Митомидином С [14, 15, 16]. Результаты показывают, что митомидин и БЦЖ могут применяться как внутрипузырные агенты первой линии при опухолях низкой и средней степеней злокачественности, но при наличии T1G3 или Tis предпочтение следует отдавать терапии с использованием БЦЖ. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) провела исследование по сравнению эффективности БЦЖ и доксорубицина: было выявлено 70% и 60% полных ответов соответственно; при наблюдении в течение 5 лет эти цифры уменьшились до 45% и 18%. Похожие цифры приводят P.U. Malmstom и соавт. при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости: 55% и 26% при лечении БЦЖ и митомидином соответственно [3].

Метаанализ исследований, включавших 2749 пациентов со средней и низкой степенями дифференцировки опухоли [17], показал превосходство БЦЖ-терапии над терапией митомидином: безрецидивное течение в группе БЦЖ-терапии в течение первых 2 лет составило 61%, в группе митомидина – 53%. Однако токсический эффект, выявленный в результате сравнительных метаанализов рандомизированных исследований (n = 2820) [3] внутрипузырного применения митомидина и БЦЖ-терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, показал:

- местная токсичность отмечалась у 30% пациентов, получавших митомидин, и у 44% пациентов после БЦЖ-терапии;
- в 12% и 19% случаев соответственно развились системные побочные эффекты, у 5% больных возникли тяжелые осложнения после БЦЖ-терапии;
- степень токсичности должна быть соизмерима с риском развития рецидива и прогрессии рака;

- проведение БЦЖ-терапии обосновано только у пациентов с высокой степенью риска.

## Фотодинамическая терапия

Новым перспективным направлением терапии РМП является фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод основан на селективном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевых клетках с последующим их облучением лазером определенной длины, что приводит к их повреждению вследствие химических превращений фотосенсибилизатора. В России метод применяется сравнительно недавно. На сегодняшний день можно говорить о конкурентоспособности метода, его эффективность в предотвращении рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря должны оценить последующие исследования. ФДТ по эффективности несколько уступает БЦЖ-терапии, но превосходит внутрипузырную химиотерапию. Важным преимуществом является возможность однократного облучения мочевого пузыря. По предварительным данным, применение фотодинамической терапии оправдано у пациентов с высокой и средней степенями риска [18].

## Заключение

Адьювантная внутрипузырная БЦЖ-терапия обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адьювантного лечения данной категории больных. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия является важным компонентом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. ВХТ обладает высокой противорецидивной эффективностью у пациентов со средним и низким риском развития рецидива, имеет низкую частоту побочных эффектов при интравезикальном применении. Применение химиопрепаратов, в частности, Веро-митомидина, является менее токсичным методом профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря в сравнении с БЦЖ-терапией. ☺