

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
Московский НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ П.А. ГЕРЦЕНА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

**КОМБИНИРОВАННОЕ АДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ
РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Медицинская технология

Москва 2013

УДК 616.62-006.6-08-059

ББК 55,6

К 63

Алексеев Б.Я., Головащенко М.П., Нюшко К.М., Андреева Ю.Ю., Панкратов А.А.
Комбинированное адьювантное лечение больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России.-2013.-10 с. ISBN 978-5-85502-181-3

Технология комбинированного адьювантного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря включает использование внутривезикулярных инстилляций химиопрепарата в комбинации с фотодинамической терапией или низкоинтенсивным лазерным излучением.

Технология позволяет перераспределить накопление цитостатика в нормальной и опухолевой ткани слизистой оболочки мочевого пузыря, увеличивая содержание химиопрепарата в опухоли, потенцирует более выраженное противоопухолевое воздействие, без достоверного увеличения риска развития осложнений, а также позволяет повысить эффективность внутривезикулярной цитотоксической терапии и увеличить продолжительность безрецидивного периода у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после стандартной трансуретральной резекции.

Медицинская технология предназначена для врачей – онкологов, урологов и может применяться в профильных отделениях онкологических учреждений, получивших лицензию на оказание данного вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Учреждение-разработчик: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России.

Авторы: Б. Я. Алексеев, М.П. Головащенко, К.М. Нюшко, Ю.Ю. Андреева, А.А. Панкратов.

Рецензенты: Заведующий отделением урологии ФГБУ Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России д.м.н. Иванов С.А.; Заместитель директора ФГБУ «НИИ урологии» по научно-лечебной работе проф. Чернышев И.В.

Ответственный за издание: профессор В.В. Старинский

ISBN 978-5-85502-181-3

© Коллектив авторов, 2013 г.

© ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, 2013 г.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ВВЕДЕНИЕ

Немышечно-инвазивный (НМИ) (поверхностный) рак мочевого пузыря (РМП) характеризуется непрерывно прогрессирующим течением, частым рецидивированием. Так, рецидив наблюдается в 30% случаев при наличии одиночной опухоли и достигает 90% при мультифокальном поражении мочевого пузыря, причем множественные опухоли выявляют у 30% больных [1]. Прогрессирование опухоли и развитие мышечно-инвазивного РМП наблюдается в 15% случаев при T_a и в 33% – при T₁. В зависимости от размера опухоли, прогрессирование наблюдается в 10% случаев при опухолях <3 см и в 35% при размере опухоли >3 см [2, 3]. В связи с высокой частотой возникновения рецидивов и прогрессирования поверхностного РМП лечение данной патологии зачастую является сложной задачей.

При лечении поверхностного РМП успешно используется трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. Однако вероятность возникновения рецидива после выполнения только ТУР достаточно высока и в среднем составляет 51%, при этом примерно 50% рецидивов возникает в течение 1-го года наблюдения [4, 5]. Основными методами адьювантного лечения (профилактики) НМИ РМП являются внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ), иммунотерапия, фотодинамическая терапия (ФДТ), позволяющие уменьшить частоту рецидивов в среднем на 20% [6, 7].

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) поверхностного РМП в клиниках мира используется как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными внутрипузырными агентами, чаще всего БЦЖ терапии. Использование метода в такой ситуации позволяет достичь безрецидивной выживаемости при максимальном сроке наблюдения более 2 лет в среднем у каждого второго больного [8].

Перспективным является сочетанное использование ФДТ с ВПХТ. При такой комбинации, по мнению ряда авторов, может быть увеличена биодоступность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим агентам [9-11]. Так, например, в клинических исследованиях по оценке эффективности комбинированной терапии с применением ФДТ и митомицина С у больных поверхностным рецидивным РМП после проведенного лечения (ТУР, внутрипузырная химио- или иммунотерапия) за 2 года последующего наблюдения рецидивы заболевания отмечены только у 35% больных [12, 13]. Сочетание ВПХТ с гипертермией/ электродиффузией по данным многих авторов достоверно увеличивает эффективность терапии цитостатиками, снижая частоту рецидивов на 20-25%, по сравнению со стандартной химиотерапией, однако это сопряжено с увеличением побочных реакций [14-16]. Следует отметить, что подобные исследования в большинстве случаев являются экспериментальными и не отражают четких рекомендаций в применении того или иного метода.

Таким образом, вопрос об эффективности сочетанного применения ВГ1ХТ с различными факторами физического воздействия (ФДТ, электродиффузия, гипертермия, низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ)) остается актуальным и нерешенным. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана и внедрена в клиническую практику технология комбинированного использования ВПХТ с ФДТ или НИЛИ при лечении больных НМИ РМП промежуточной группы риска.

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Поверхностный РМП (Ta-T1NXM0) промежуточного (умеренного) риска развития рецидива и прогрессирования при выполнении ТУР с однократной внутрипузырной инсталляцией химиопрепарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Поверхностный РМП (Ta-T1NXM0) с низким или высоким риском развития рецидива и прогрессирования.

2. Мышечно-инвазивный или метастатический РМП (T2-T4 N1-3 M1).

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Стойка эндоскопическая, включающая медицинский монитор, блок управления камерой, головка камеры, источник света, универсальная роликовая помпа для ирригации, например, «Karl Storz GmbH E Co.Kg» (Германия).

2. Цистоуретрофиброскоп (гибкий), угол обзора 110°, размером 15,5Шр, например, «Karl Storz GmbH E Co.Kg» (Германия).

3. Лазерная установка с длиной волны 630 нм и мощностью не менее 1,5 Вт, например ООО «Биоспек» (Россия).

4. Световод для фотодинамической терапии со сферическим диффузором длиной 5 мм для внутриполостного облучения, например ООО «Биоспек» (Россия).

5. Химиопрепарат для приготовления инъекционного раствора в количестве 40мг для однократного введения, например митомицин-С «Киова» (Япония).

6. Препарат для флюоресцентной диагностики и ФДТ, например Аласенс «НИОПИК» (Россия).

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

На первом этапе комбинированного лечения выполняют ТУР мочевого пузыря по общепринятой методике с электрорезекцией опухоли до мышечного слоя и удалением всех опухолево-измененных участков слизистой. Затем проводят вапоризацию ложа удаленной

опухоли и ее краев, с целью улучшения гемостаза и абляции. Все удаленные участки опухоли направляют на плановое морфологическое исследование.

В течение 6 ч после операции больному проводят однократную внутрипузырную инстилляцию химиопрепарата (митомицин С) в дозе 40 мг, растворенного в 40-50 мл 0,9% раствора NaCl. Химиопрепарат вводят по уретральному катетеру с последующим его пережатием. Экспозиция химиопрепарата составляет 1 час, после чего препарат эвакуируют.

Через неделю после операции (ТУР) проводят комбинированное лечение – ФДТ с препаратом аласенс, сразу после облучения внутрипузырно вводят препарат митомицин-С. Лечение включает 6 адьювантных курсов ФДТ+ВПХТ. Интервал между проводимыми курсами составляет 7 дней. Все послеоперационные манипуляции проводят в амбулаторных условиях. В день проведения сеанса ФДТ и ВПХТ за 1,5-2 ч до облучения внутрипузырно вводят 3% раствор аласенса, предварительно разведенного в 50мл 5% раствора NaHCO₃. Перед началом ФДТ раствор аласенса эвакуируют.

С целью обезболивания в уретру вводят анестетик с 2% раствором лидокаина на гелевой основе. Экспозиция составляет 5-7мин. Затем в полость мочевого пузыря проводят гибкий цистоуретрофиброскоп. Через аспирационный канал фиброскопа вводят 100мл 0,9% раствор NaCl. Оценивают состояние всех стенок мочевого пузыря по степени выраженности местно-тканевых реакций. По каналу фиброскопа в полость мочевого пузыря проводят оптическое волокно и располагают в центре мочевого пузыря для диффузного облучения всех стенок. Режимы ФДТ: мощность лазера – 1500 мВт, плотность энергии – 25 Дж/см², плотность мощности – 14мВт/см², время – 29,2 мин, общая энергия – 2628 Дж.

По окончании ФДТ удаляют оптическое волокно и опорожняют мочевой пузырь, при этом фиброскоп остается в уретре. Через аспирационный канал вводят 50 мл раствора митомицина-С. Такой метод однократного использования цистоуретрофиброскопа при всех манипуляциях выгоден как для больного, так и с экономической позиции. Он позволяет меньше травмировать уретру и полностью исключить необходимость использования уретрального катетера.

В послеоперационном периоде можно использовать комбинацию НИЛИ+ВПХТ. Через неделю после ТУР с немедленной однократной инстилляцией митомицина С всем пациентам проводят сочетанное лечение, включающее сеанс НИЛИ и внутрипузырную инсталляцию митомицина-С. Лечение включает 6 курсов сочетанного использования НИЛИ+ВПХТ. Интервал между курсами составляет 7 дней.

Сеанс НИЛИ, так же как и ФДТ, начинают с введения в уретру анестетика с 2% раствором лидокаина. Экспозиция составляет 5-7 мин. Затем в полость мочевого пузыря вводят цистоуретрофиброскоп. Емкость мочевого пузыря – 100 мл (0,9% раствор NaCl). Режимы НИЛИ: мощность лазера – 100 мВт, плотность энергии – 1,6 Дж/см², время – 29 мин, общая энергия – 176 Дж.

По окончании облучения удаляют оптическое волокно и опорожняют мочевого пузырь, фиброскоп остается в уретре. Через аспирационный канал вводят 50мл раствора митомицина С. Внутрипузырная экспозиция составляет 1ч. Комбинированные сеансы НИЛИ+ВПХТ проводят один раз в неделю, в течение 6 нед. По окончании всех курсов больной остается под динамическим наблюдением. Все манипуляции после ТУР проводят в амбулаторных условиях.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Возникновение токсических реакций в виде слабо или умеренно выраженного цистита: частое мочеиспускание, ложные позывы и в редких случаях умеренная болезненность в надлобковой области. При этом необходимо назначать фторхинолоны, фосфомицин, производные нитрофурана, длительный прием уросептиков, фитотерапию и ограничения в диете.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2006г по 2010г пролечены 104 больных с промежуточным риском НМИ РМП. Средний возраст больных составил $60,5 \pm 8,5$ года (26-80 лет).

Мужчин было 72, женщин – 32. У всех больных диагноз РМП верифицирован гистологически при биопсии опухоли после цистоскопического исследования или после оперативного вмешательства (ТУР).

У 25 больных (мужчин – 15, женщин – 10) выполнена ТУР мочевого пузыря с однократной немедленной инсталляцией митомицина С и проведено 6 сеансов ФДТ+ВПХТ. Средний возраст больных составил – $60,7 \pm 8,1$ года. При выполнении ФДТ использовали препарат аласенс, лазер с длиной волны 630 нм и сферические кварцевые диффузоры. У 5 больных выявлена неинвазивная опухоль (T_a), у 20 – T₁. При оценке степени злокачественности опухоли дифференцировка G- 3 определена у 2 (8%) больных, G-2 – у 9 (36%) и G-1 – у 14 (56%).

Токсические явления выявлены у 13 (52%) больных. У 11 – явления легкого и умеренного цистита, сопровождающиеся дизурическими расстройствами, болезненностью при мочеиспускании, ложными позывами (степень токсичности по СТС < 2). У 2 – болезненность в надлобковой области на фоне выраженных явлений цистита. Сроки наблюдения составили 18 мес, рецидивы не выявлены.

У 25 больных (мужчин – 17, женщин – 8) выполнена ТУР мочевого пузыря с однократной немедленной инсталляцией митомицина С и проведено 6 сеансов НИЛИ+ВПХТ. Средний возраст больных составил – $60,2 \pm 10,9$ года. У 19 (76%) больных

диагностирована клиническая стадия T1 и у 6 (24%) – Ta. У 14 (56%) больных верифицирована степень дифференцировки G-1, у 11 (44%) – G-2. У 9 (36%) пациентов отмечались явления слабо или умеренно выраженного цистита. У 2 из них, симптомы цистита дополнительно сопровождались редкими эпизодами боли в надлобковой области. Сроки наблюдения составили 20 мес, рецидивы не выявлены.

У 54 больных (мужчин – 38, женщин – 18) выполнена стандартная ТУР (с немедленной однократной инсталляцией митомицина С) и 6 курсов адыовантной ВПХТ. Средний возраст – $60,6 \pm 7,3$ года. У 13 (24%) больных диагностирована клиническая стадия Ta, у 41 (76%) – T1. При анализе степени дифференцировки опухоли: G-1 верифицирована у 38 (70,4%) больных, G-2 – у 13 (24,1%) и G-3 – у 3 (5,5%).

У 19 (35,2%) больных отмечались токсические явления в виде слабо или умеренно выраженного цистита. У 5 из них симптомы цистита дополнительно сопровождались слабовыраженной болью в надлобковой области. У всех больных отмечена токсичность <2 степени.

Медиана периода наблюдения составила 31 мес (19-52 мес). За данный временной интервал рецидив выявлен у 27 (50%) больных. Безрецидивная выживаемость составила в среднем $23,4 \pm 15,12$ мес (3-48 мес), медиана – 24,5 мес (8-37 мес).

Проведенный сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в сопоставимых группах ($p=0,46$). В обеих исследуемых группах медиана периода наблюдения не достигла значения близкого к медиане контрольной группы. Тем не менее, анализ предварительных результатов в группах ФДТ+ВПХТ и НИЛИ+ВПХТ позволяет сделать вывод о высокой эффективности предлагаемых методов.

ВПХТ в комбинации с ФДТ и НИЛИ – перспективные методы лечения больных с промежуточным риском НМИ РМП, которые не сопряжены с увеличением осложнений и могут быть рекомендованы в клинической практике.

Использование метода ФДТ+ВПХТ или НИЛИ+ВПХТ у больных немышечно-инвазивным РМП промежуточного риска развития рецидива и прогрессирования при выполнении ТУР с однократной внутрипузырной инсталляцией митомицина С возможно при наличии необходимой оснащенности учреждения и специалистов соответствующего профиля и квалификации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lindemann-Docter K, Knuchel-Clarke R.* Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management. *Urologe A.* 2008 May;47(5):627-36; quiz 637.
2. *BottemanMF, Pashos CL, Hauser RS et al.* Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. *Qual Life Res.* 2003 Sep;12(6):675-88.
3. EAU Guidelines, 2011.
4. *Мартов А.Г., Сысоев П.Л., Гуцин Б.Я.* Сравнительные результаты ТУР и электровапоризации при поверхностном раке мочевого пузыря. Материалы 4-ой Всероссийской науч.-практич. конф. 2001; С. 68-9.
5. *Lamm et al.,* European Urology Supplements 7 (2008) 651-666, 2008.
6. *Русаков И.Г., Быстрое А.А.* Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практическая онкология № 4, 2003; С. 214-24.
7. *Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP et al.* EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004 Aug; 46(2): 147-54.
8. *Berger AP, Steiner H, Stenzl A et al.* Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology.* 2003 Feb; 61(2): 338-41.
9. *Lottner C, Knuechel R, Bernhardt G et al.* Combined chemotherapeutic and photodynamic treatment on human bladder cells by hematoporphyrin- platinum(II) conjugates. *Cancer Lett.* 2004 Jan 20;203(2):171-80.
10. *Svatek RS, Kamat AM, Dinney CP.* Novel therapeutics for patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009 Jun; 9(6): 807-13.
11. *Van derHeijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ONetal.* Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2004 Jul; 46(1): 65-71; discussion 71-2.
12. *French AJ, Datta SN, Allman R et al.* Investigation of sequential mitomycin C and photodynamic therapy in a mitomycin-resistant bladder cancer cell- line model. *BJU Int.* 2004 Jan; 93(1): 156-61.
13. *Sky me RJ, French AJ, Datta SN et al.* A phase-1 study of sequential mitomycin C and 5-aminolaevulinic acid-mediated photodynamic therapy in recurrent superficial bladder carcinoma. *BJU Int.* 2005 Jun; 95(9): 1206-10.
14. *Brausi M, Campo B, Pizzocaro G et al.* Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology.* 1998 Mar; 51(3): 506-9.
15. *Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A et al.* Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1; 21(23):4270-6. Epub 2003 Oct 27.
16. *Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A et al.* Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Jan; 7(1): 43-51.