

Результаты повторной бцж-терапии в комбинированном лечении неинвазивного рака мочевого пузыря

В. Н. Журавлев, И. В. Баженов, И. В. Борзунов
ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра урологии, г. Екатеринбург

Results of repeated bcg therapy in combined treatment of non-muscle-invasive bladder cancer

V. N. Zhuravlev, I. V. Bazhenov, I. V. Borzunov
Ural State Medical Academy, urology department, Clinical hospital №1

Резюме

В работе представлены результаты использования местной иммунотерапии вакциной БЦЖ (имурон) в комбинированном лечении (трансуретральная резекция и БЦЖ-терапия) неинвазивного рака мочевого пузыря. Не являясь противоопухолевым препаратом, БЦЖ вакцина активизирует противоопухолевый иммунитет больного. Многолетнее диспансерное наблюдение выявило частоту и время появления рецидива опухоли мочевого пузыря. Результаты клинических исследований показали эффективность повторного курса БЦЖ-терапии после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря при возникновении рецидивов через 4–5 и более лет с положительным ответом в первом курсе.

Ключевые слова: местная иммунотерапия, БЦЖ вакцина, трансуретральная резекция, рак мочевого пузыря.

Summary

Following article reveals the results of BCG (imuron) vaccine usage in non-muscle-invasive bladder cancer combined treatment (transurethral resection and BCG — therapy). BCG vaccine is not a antitumor drug, but activates antitumor immunity. Long-term clinical research revealed frequency and period of bladder tumor recurrence. Clinical research results has shown the effectiveness of repeated course of BCG therapy after bladder tumor transurethral resection in case of recurrences with positive response in first course.

Key words: local immunotherapy, BCG vaccine, transurethral resection, bladder cancer.

Введение

В структуре онкоурологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря (РМП) находится на 8 месте у мужчин (4,3%) и на 18 — среди женщин (1,0%) [1, 2]. С 1990 по 2002 гг. заболеваемость РМП выросла на 35,7% [3]. Несмотря на современные достижения медицины, частота РМП продолжает увеличиваться на 13% в год, что обусловлено рядом причин: поздней обращаемостью, несвоевременной постановкой диагноза, отсутствием информативных диагностических и лечебных подходов. В этой связи проблема поиска наиболее эффективных методов лечения РМП становится очевидной [4, 5, 6].

Одним из наиболее активно развивающихся методов в онкоурологии является местная иммунотерапия, главная задача которой заключается в активации противоопухолевого иммунитета больного. Учитывая тот факт, что переходо-клеточный рак составляет около 95%

всех опухолей мочевого пузыря, из которых у 75% заболевших диагностируется неинвазивный РМП и, исходя из современных воззрений, лечение заключается не только в удалении новообразования, но и в обязательном проведении послеоперационной, адьювантной терапии, направленной на профилактику рецидивов [7]. Одним из методов иммунотерапии является внутривезикулярное использование вакцины БЦЖ, которая является не противоопухолевым препаратом, а штаммом *Mycobacterium bovis* с ослабленной вирулентностью вызывающим воспалительную и иммунную реакцию в мочевом пузыре. Вакцина «имурон» представляет собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, имеет разовую терапевтическую дозу 100-120 микобактерий БЦЖ и содержится в четырех ампулах препарата.

Оптимальная продолжительность курса лечения вакциной БЦЖ не установлена, но

Журавлев В. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии ГОУ ВПО «УГМА Росздрава»;

Баженов И. В. — д. м. н., профессор кафедры урологии, зав. 3-м урологическим отделением ГУЗ СОКБ №1;

Борзунов И. В. — к. м. н., доцент кафедры урологии ГОУ ВПО «УГМА Росздрава».

Рисунок 1. Распределение больных по стадиям заболевания и степени дифференциации раковых клеток

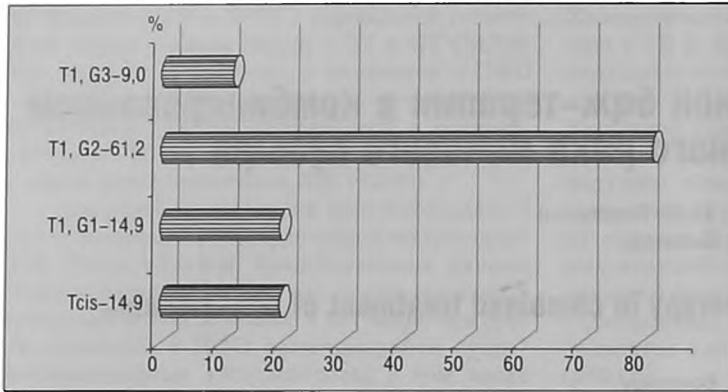


Рисунок 2. Сроки возникновения рецидива опухоли

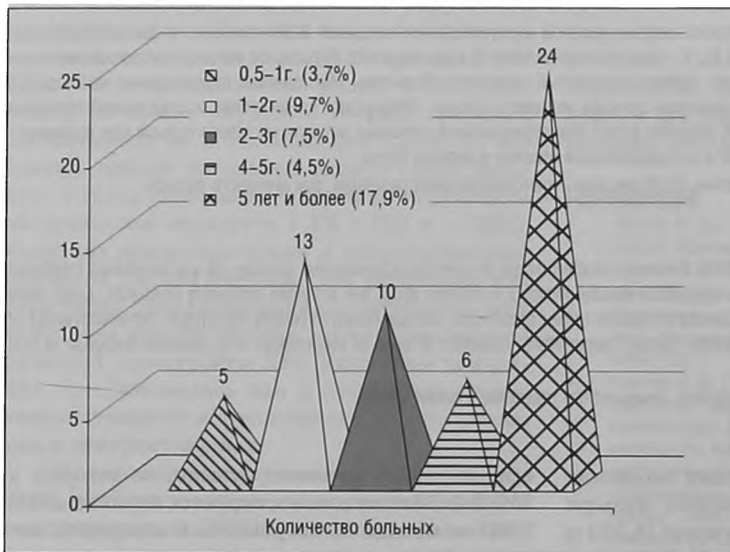
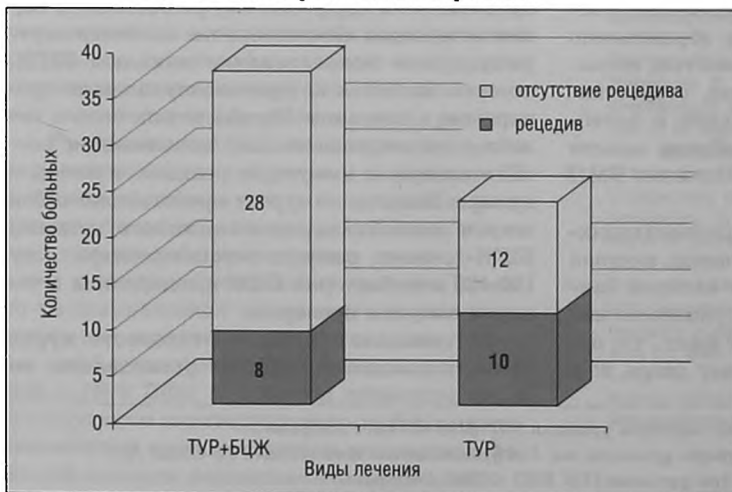


Рисунок 3. Распределение больных с рецидивом РМП после ТУР и ТУР с повторной БЦЖ-терапией



чаще всего используют шесть еженедельных курсов — метод предложен в 1976 г. Morales et al.

Во многих клинических исследованиях была отмечена достаточно высокая противорецидивная активность вакцины БЦЖ в отношении неинвазивного переходноклеточного РМП, особенно после трансуретральной резекции (ТУР) [8].

Частота рецидивов опухоли после ТУР в сочетании с БЦЖ-терапией составляет 11 — 35%, в то время как после ТУР или ТУР в сочетании с местной химиотерапией 52–83% [9].

В настоящее время показаниями к БЦЖ терапии являются:

1. Множественные опухоли Tcis- T1, G1, G2, G3.
2. Рецидивирующие или множественные опухоли T1, G1 G2, G3.
3. Rak in situ.

Противопоказаниями для БЦЖ терапии считается РМП с низким риском прогрессии, поскольку риск осложнений данной иммунотерапией превышает риск прогрессии опухоли.

Проведение после ТУР адъювантной внутривезикулярной БЦЖ-терапии позволяет в три-четыре раза уменьшить частоту рецидивов по сравнению с только оперативным лечением. БЦЖ-терапия является единственным методом, снижающим частоту прогрессии РМП [10]. В настоящее время остаются нерешенными вопросы, связанные с местной иммунотерапией вакциной БЦЖ.

А именно: побочные эффекты до 90% больных, к которым относится раздражение мочевого пузыря, гриппозно-подобные проявления, простатит, орхоэпидидимит, в ряде случаев — сепсис [10]. Режимы дозирования, схемы и повторные

курсы БЦЖ-терапии в настоящее время не определены и выбираются эмпирическим путем.

Поскольку РМП относится к наиболее распространенным и агрессивно — злокачественным новообразованиям, плохо поддающимся общепринятому лечению, то использование вакцины, активизирующей противоопухолевый иммунитет больного, позволит расширить возможности эффективного лечения данного заболевания.

Цель исследования: оценить противоопухолевую эффективность повторной БЦЖ-терапии в лечении РМП по стандартным клиническим критериям.

Материал и методы

В клинике урологии ГОУ ВПО УГМА находились на лечении 134 пациента с диагнозом переходно-клеточный РМП в стадии Tcis, T1 (рис. 1), которым была проведена операция ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей терапией вакциной БЦЖ (имурон).

Из них — 101 (75,4%) составили мужчины и 33 (24,6%) — женщины. БЦЖ-терапия проводилась по стандартной методике: инстилляция в мочевой пузырь 100 мг вакцины один раз в неделю № 6 и, затем, в течение 6-12 месяцев — один раз в месяц.

Сроки наблюдения за этой категорией больных выглядели следующим образом:

- 25 и более лет — 4 пациента;
- 15-24 года — 18 пациентов;
- 10-14 лет — 31 пациент;
- 5-10 лет — 71 пациент.

Показаниями к БЦЖ-терапии являлись множественные опухоли Tcis- T1; G1, G2, G3, а так же опухоли T1; G1, G2, G3 в случае возникновения рецидива в срок до одного года. Оценивалась частота и время появления рецидива РМП.

Результаты исследования

Рецидив опухоли мочевого пузыря возник у 58 (43,3%) больных. Отмечено, что частота и время появления рецидива опухоли снижается, в среднем, в течение пяти лет, затем количество рецидивов и сроки появления опухоли повторно нарастают (рис. 2).

36 больным была проведена ТУР опухоли мочевого пузыря с повторным курсом терапии вакциной БЦЖ.

Во время последующего диспансерного наблюдения в течение трех лет, рецидив РМП возник у 8 (22,2%) пациентов при этом характер, частота и время рецидивирования оставались прежними. 22 пациентам контрольной группы БЦЖ-терапия не проводилась.

В течение последующих трех лет наблюдения количество рецидивов в этой группе составило 10 (45,5%) больных. (рис. 3).

Выявлено, что частота возникновения рецидива РМП при выполнении ТУР и повторной местной иммунотерапии снизилась на 23,3% по сравнению с группой контроля (ТУР без БЦЖ-терапии).

Выводы

1. При возникновении рецидива рака мочевого пузыря после комбинированного лечения (ТУР + БЦЖ-терапия) в срок до одного года повторный курс местной иммунотерапии малозффективен и в качестве комбинированной терапии следует предпочесть местную пролонгированную химиотерапию.

2. При возникновении рецидива рака мочевого пузыря через 4-5 и более лет, повторный курс БЦЖ-терапии после ТУР опухоли мочевого пузыря при положительном ответе в первом курсе терапии может быть предложен как эффективный метод лечения рецидивов РМП.

Литература

1. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. М.: Медицина; 2003:195-207.
2. Amling C. Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr. Probl. Cancer* 2001; 25(4):219.
3. Филип М. Ханно, С. Брюс Малкович, Алан Дж. Вейн. Руководство по клинической урологии. 3-е издание. Медицинское информационное агенство. М.: 2006; 543.
4. Баженов И. В. «Медицинская и трудовая реабилитация больных опухолями мочевого пузыря» Автореферат дисс. канд. мед. наук УГМА. 1989 г.
5. Лопаткин Н. А., Даренков С. П., Чернышов А. Е. Радиальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря. *Урология*. 2003; 4:3-8.
6. Матвеев Б. П., Фигурин К. М., Карякин О. Е. «Рак мочевого пузыря». М.: Вердана; 2001.
7. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P-U. et al. Alternating Mitomycin C and BCG installations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol* 2003; 43:637-645.
8. Аполихин О. И., Чернышов И. В. Применение принципов доказательной медицины при раке мочевого пузыря. *Урология*. 2004; 4:5-11.
9. Лопаткин Н. А., Мартов А. Г., Крендель Б. М. и др. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. Москва: Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН. Медицинский радиологический научный центр РАМН. 2001; 66-67.
10. Журавлев В. Н., Баженов И. В., Борзунов И. В. и другие. Повторные курсы БЦЖ — терапии в лечении поверхностного рака мочевого пузыря *Медицинский вестник Башкортостана*. 2007; 2:180-181.