

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.62-006.6-085.37

*А.Ю. Воронай**Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Харьковский областной клинический онкологический центр***СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА  
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Для лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря может быть предложена трансуретральная резекция (ТУР), ТУР с последующей внутрипузырной БЦЖ-терапией, ТУР с внутрипузырной химиотерапией, сегментарная цистэктомия, радикальная цистэктомия, интерстициальное введение изотопов с дистанционной лучевой терапией или без неё. Применение БЦЖ-терапии при поверхностном раке мочевого пузыря после ТУР демонстрирует более высокий уровень профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском его развития по сравнению только с ТУР и с ТУР и последующей внутрипузырной химиотерапией.

**Ключевые слова:** БЦЖ-терапия, поверхностный рак мочевого пузыря, иммунотерапия.

В настоящее время рак мочевого пузыря занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 тыс. случаев данного заболевания и оно становится причиной смерти более 130 тыс. человек. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 4 : 1. Впервые выявленный рак мочевого пузыря приблизительно в 70 % случаев является неинвазивным, в 30 % случаев выявляются его инвазивные формы [1, 2]. Также следует отметить, что приблизительно у трети больных инвазивным раком на момент выявления заболевания уже имеются микрометастазы, а четверть больных подвергается цистэктомии при уже имеющемся поражении лимфоузлов [2, 3].

В современной онкологии на сегодняшний день существует несколько вариантов лечения больных раком мочевого пузыря на ранних стадиях (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>). Им может быть предложена трансуретральная резекция, трансуретральная резекция с последующей внутрипузырной БЦЖ-терапией, трансуретральная резекция с внутрипузырной химиотерапией, сегментарная цистэктомия, радикальная цист-

эктомия у пациентов с рефрактерным к лечению раком, интерстициальное введение изотопов с дистанционной лучевой терапией или без неё. Однако опасность рецидивирования после резекции остается высокой (до 80 %). Высока она у пациентов с опухолями больших размеров, мультифокальными опухолями, опухолями низкой степени зрелости, с гиперэкспрессией гена p53, а также с T<sub>is</sub> [3–5].

Наиболее часто применяется трансуретральная резекция. В ряде случаев трансуретральная резекция применяется повторно спустя некоторое время, что иногда позволяет выявить инвазию опухоли в мышечный слой и изменить тактику дальнейшего лечения. Так, повторная трансуретральная резекция, проведённая спустя 2–6 недель, позволяет выявить резидуальную опухоль более чем у 32 % пациентов [2, 5]. Для выявления резидуальной опухоли часто применяется флуоресцентная цистоскопия.

Сегментарная цистэктомия в настоящее время применяется редко из-за возможности местного рецидива по причине захватывания опухолью нескольких областей, не доступных для резекции [5, 6].

© А.Ю. Воронай, 2013

Всем пациентам с опухолями в стадии T1, особенно Tis, с мультифокальным ростом и низкой степенью дифференцировки показана внутривезикулярная химиотерапия или иммунотерапия препаратом уро-БЦЖ. Для внутривезикулярной терапии используются следующие препараты: тиотера, митомицин, доксорубин. Большинство специалистов отдадут предпочтение БЦЖ-терапии, которая позволяет снизить риск прогрессии рака и перехода его поверхностных форм в инвазивные. Доказано, что препараты БЦЖ, применяемые в виде инстилляций, замедляют прогрессию мышечно-инвазивного рака и развития метастазов и значительно снижают риск смерти от рака [2, 7, 8]. Как свидетельствуют многочисленные исследования, применение БЦЖ-терапии снижает опасность рецидива в среднем на 40 %. Для снижения риска прогрессии обычно достаточно проведения БЦЖ-терапии в виде 6-недельного индукционного курса еженедельных инстилляций с последующим поддерживающим курсом – 3 инстилляций еженедельно через 3 и 6 месяцев на протяжении года, затем через каждые 6 месяцев на протяжении трёх лет [2, 9].

Больным, у которых отмечена прогрессия поверхностного рака мочевого пузыря после внутривезикулярной иммунотерапии или химиотерапии, показана радикальная цистэктомия. Однако тем пациентам, которые не соглашаются на радикальное оперативное лечение и хотят сохранить мочевой пузырь, возможно назначение «мультимодальной терапии», т. е. выполнение повторной трансуретральной резекции с последующим химио- и лучевым лечением [9, 10]. В ряде исследований получены обнадеживающие результаты комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря – резекции стенки мочевого пузыря с применением БЦЖ-терапии внутривезикулярно. После комбинированного лечения 50,0 % всех рецидивов возникли через 2 года после лечения, из них при T2 – 57,1 %, при T3 – 44,4 % [4, 6].

Вакцина уро-БЦЖ представляет собой ослабленную культуру *Mycobacterium bovis*.

### Список литературы

1. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer / W.J. Catalona, M.A. Hudson, D.P. Gillen [et al.] / J. Urol. – 1987. – Vol. 137 (2). – P. 220–224.
2. Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor / D.E. Coplen, M.D. Marcus, J.A. Myers [et al.] / J. Urol. – 1990. – Vol. 144 (3). – 652–657.

Механизм действия вакцины БЦЖ изучен недостаточно, но имеются убедительные данные о том, что иммунный ответ реализуется путём инфильтрации стенки пузыря иммунокомпетентными клетками и выделения цитокинов. Сначала элементы вакцины контактируют с опухолевыми клетками через новообразованный протеин – фибронектин, что приводит к внедрению компонентов вакцины внутрь клеток и, таким образом, к стимуляции клеточного иммунного ответа, появлению множества Т-хелперов и персистенции воспалительных (Th – 1 type) цитокинов в пределах так называемых «БЦЖ-индуцированных гранулём», которым, возможно, и принадлежит важная роль в формировании длительного безрецидивного статуса пациента [2, 7, 11]. При длительном воспалении появляются незрелые эффекторные клетки с постоянно высоким уровнем цитокинов (интерлейкины-2, -12, интерферон- $\gamma$ ). *In vitro* были выявлены по крайней мере два цитотоксических эффекторных механизма: всем известная лейкоцитарно-активированная киллер-клеточная токсичность и цитотоксический феномен, именуемый «БЦЖ-активированный киллер-клеточный феномен». Эффекторные клетки представлены активированными нуклеарами, которые селективно уничтожают опухолевые клетки. К тому же в сыворотке крови пациентов, пролеченных БЦЖ, определяется множество цитокинов, указывающих на наличие системного иммунного ответа [3, 7].

Таким образом, применение БЦЖ-терапии при поверхностном раке мочевого пузыря после трансуретральной резекции демонстрирует более высокий уровень профилактики рецидивов у пациентов с высоким риском их развития по сравнению только с трансуретральной резекцией и с трансуретральной резекцией и последующей внутривезикулярной химиотерапией. Механизмы действия, дозировки и схемы введения БЦЖ требуют дальнейшего изучения.

3. *Herr H.W.* Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guerin / H.W. Herr // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145 (1). – P. 40–43; discussion.
4. *Herr H.W.* The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors / H.W. Herr // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162 (1). P. 74–76.
5. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years / S. Holmдng, H. Hedelin, C. Anderstrдm [et al.] // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153 (6). – P. 1823–1826; discussion.
6. Intravesical instillation of epirubicin: effect on tumour recurrence in patients with dysplastic epithelium after transurethral resection of superficial bladder tumour / M. Igawa, S. Urakami, H. Shirakawa [et al.] // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77 (3). – P. 358–362.
7. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial / H.W. Herr, D.M. Schwalb, Z.F. Zhang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13 (6). – P. 1404–1408.
8. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guerin therapy: correlation to clinical outcome / L. Lacombe, G. Dalbagni, Z.F. Zhang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14 (10). – P. 2646–2652.
9. *Lamm D.L.* Intravesical therapy: does it affect the natural history of superficial bladder cancer? / D.L. Lamm, J.G. Griffith // *Semin. Urol.* – 1992. – Vol. 10 (1). – P. 39–44.
10. *Morales A.* Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors / A. Morales, D. Eiding, A.W. Bruce // *J. Urol.* – 1976. – Vol. 116. – P. 180–183.
11. *Sarosdy M.F.* Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer / M.F. Sarosdy, D.L. Lamm // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142 (3). – P. 719–722.

#### ***A.Ю. Воронай***

##### **СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА**

Для лікування хворих на поверхневий рак сечового міхура може бути запропонована трансуретральна резекція (ТУР), ТУР з наступною внутрішньоміхуровою БЦЖ-терапією, ТУР з внутрішньоміхуровою хімотерапією, сегментарна цистектомія, радикальна цистектомія, інтерстиціальне введення ізотопів разом з променевою терапією або без неї. Застосування БЦЖ-терапії при поверхневому раку після ТУР демонструє більш високий рівень профілактики рецидивів у пацієнтів з високим ризиком його розвитку в порівнянні тільки з ТУР або з ТУР і хімотерапією.

**Ключові слова:** БЦЖ-терапія, поверхневий рак сечового міхура, імунотерапія.

#### ***A.Yu. Voropay***

##### **MODERN TENDENCY IN SUPERFICIAL URINARY BLADDER CANCER TREATMENT**

Patients with superficial bladder cancer could be offered transurethral resection (TUR), TUR followed by BCG-treatment, TUR with intravesical chemotherapy, segmental cystectomy (rarely indicated), radical cystectomy and interstitial implantation of radioisotopes with or without external-beam radiation therapy. The application of BCG treatment in the superficial cancer cases after TUR shows more high recurrence prophylactic rate comparing with the only TUR or TUR with intravesical chemotherapy.

**Key words:** BCG-therapy, superficial urinary bladder cancer, immunotherapy.

*Поступила 23.04.13*