

## Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря

Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Р.А. Калантаров, А.В. Аксёнов

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

### EXPERIENCE IN USING BIPOLAR TRANSURETHRAL RESECTION IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL TUMORS OF THE URINARY BLADDER

*Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, R.A. Kalantarov, A.V. Aksenov*

*Clinic of Urology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

*The authors describe their first experience in using bipolar transurethral resection for a urinary bladder tumor. The obvious advantage of this technique over others suggests that in the immediate future the bipolar technology will serve as the gold standard instead of monopolar one.*

По данным Американской и Европейской урологических ассоциаций, трансуретральная резекция (ТУР) является золотым стандартом эндоскопического лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, ведущим способом установления морфологического диагноза и стадирования процесса, а также методом радикального лечения поверхностного рака в комплексе с иммуно- и химиотерапией [1, 2]. В многочисленных работах приводятся следующие преимущества ТУР перед открытыми операциями: отсутствие рассечения здоровых тканей при подходе к патологическому очагу, надежный контроль за гемостазом, более легкое течение послеоперационного периода и сокращение периода госпитализации, возможность применения операции у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженными сопутствующими заболеваниями [1—6].

Однако накопленный многочисленный опыт данных вмешательств показал, что имеются как интраоперационные, так и послеоперационные осложнения, в том числе и отдаленные неудовлетворительные результаты оперативного лечения. К числу интраоперационных осложнений относятся: кровотечение, ТУР-синдром, неконтролируемая перфорация мочевого пузыря из-за стимуляции запирающего нерва, неполное удаление опухоли, плохая операционная видимость и потеря ориентации при массивном кровотечении [3, 7]. К послеоперационным осложнениям относятся раннее и позднее кровотечение, гнойно-воспалительные заболевания органов мочевого пузыря, длительно не проходящие ирритативные симптомы. Несмотря на то что ТУР признана золотым стандартом в лечении поверхностного рака мочевого пузыря (РМП), имеет место достаточно большое число рецидивов, выявляемых в ранние сроки после первой операции. По данным разных отечественных и зарубежных авторов, высокий процент рецидивов (40—70%) поверхностного рака диагностируется уже в ранние

сроки после ТУР мочевого пузыря. Наиболее вероятными причинами рецидивирования являются недостаточно радикально выполненное удаление первичной опухоли и существование опухолей, не визуализируемых обычными способами во время проведения ТУР. Для повышения радикальности удаления первичной опухоли и тем самым уменьшения числа рецидивов РМП было предложено использование метода электровапоризации.

С появлением в 1994 г. нового варианта монополярной трансуретральной электрорезекции — электровапоризации стало возможным не только резецировать пораженные ткани, но и удалять их при помощи эффекта выпаривания [2, 8]. В настоящее время именно комбинированное применение трансуретральной электрорезекции и электровапоризации успешно используется большинством хирургов для удаления поверхностных опухолей мочевого пузыря [2]. Однако наряду с хорошим гемостатическим эффектом у комбинированной монополярной хирургии имеются и недостатки, например глубокое термическое повреждение тканей, затрудняющее применение ее у пациентов с опухолью мочевого пузыря при близком расположении опухоли к устью и в проекции запирающего нерва, невозможность использования данного метода у больных с кардиостимулятором, при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, ограничение времени проведения операции в связи с высоким риском развития ТУР-синдрома.

С момента появления в 1998 г. биполярной ТУР у хирургов расширился арсенал методов электрохирургического лечения. Принципиальное отличие биполярного от монополярного электрического воздействия заключается в том, что ток при нем не проходит через весь организм больного, а ограничивается расстоянием между электродами (активным и пассивным). Для создания разряда между электродами применяется электропроводящая среда (0,9% раствор хлорида натрия или другие солевые раство-

ры). Использование данного ирриганта позволяет выполнить операцию без ограничения времени резекции. В биполярном методе задействована радиочастотная энергия для конвертирования электропроводящей жидкости в плазменное поле, состоящее из высокоионизированных частиц и разрушающее молекулярные связи в структуре ткани. Необходимое воздействие на ткань происходит с помощью технологии «кобляции», посредством которой можно выполнять резекцию и одновременно осуществлять гемостаз при более низких температурах [10, 11]. При проведении операции с использованием этого оборудования температура ткани находится в диапазоне 40–70°C; при применении традиционных электрохирургических методов — 40°C. При более низких температурах ткани, в том числе окружающих тканей, отмечено меньше случаев побочных тепловых повреждений и, как следствие, при проведении гистологических исследований обнаруживается меньшее число некроза резецированной ткани, что существенным образом облегчает работу морфологам и способствует более точной постановке диагноза [12]. В настоящее время в клиническую практику внедряется несколько высокотехнологичных биполярных эндоурологических систем производства различных фирм. В их основу положен метод биполярной резекции, основные отличия прослеживаются лишь в конструкции используемых инструментов. Важно отметить, что с появлением метода биполярной трансуретральной электрорезекции стало возможным проведение эндоскопического удаления опухоли мочевого пузыря у больных с искусственным водителем ритма (кардиостимулятором).

В январе 2004 г. в урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова начато применение биполярной ТУР с использованием генератора ACMI Vista CTR в лечении больных опухолью мочевого пузыря. Особенность данного метода — использование резектоскопа с объединенным в один активный и возвратный электроды в виде двойной петли. Для создания между электродами мощного электрического разряда необходим электропроводящий раствор, 0,9% раствор хлорида натрия. Для проведения ТУР с использованием биполярной системы Vista CTR требуется минимальное количество операционной техники (резектоскоп с набором электродов, световой генератор с кабелем, генератор высокочастотного электрического тока с кабелем, система подачи и эвакуации ирригационной жидкости, видеосистема для визуализации операционного поля, операционный стол с электроприводом).

В период с января 2004 г. по февраль 2008 г. биполярная ТУР проведена 47 больным с опухолью мочевого пузыря. В 3 наблюдениях пациенты имели установленный искусственный водитель ритма.

В группу оперированных вошли больные в возрасте от 23 до 79 лет. Все опухоли, за исключением 8 наблюдений, носили поверхностный характер, при этом у 47 больных выявлен переходно-клеточный рак различной степени дифференцировки. Размер опухоли составлял от 0,5 до 4 см. В 35 наблюдениях опухоль была единичной, в 12 — имела полифокальный рост. У 18 больных диагностированы образования диаметром >3 см. Опухолевые образования располагались преимущественно на боковых стенках у 28 больных, из них в непосредственной близости от устья — у 14. При этом удалось резецировать стенку мочевого пузыря без повреждения устьев мочеточника и неконтролируемой перфорации мочевого пузыря. У 16 больных имелись признаки инвазии в мышечный слой, по данным ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. У 8 пациентов морфологически была подтверждена инвазия образования в мышечный слой по данным биполярной ТУР-биопсии. Во время проведения операций практически отсутствовало кровотечение из зоны резекции, что обеспечило хорошую визуализацию. Однако при расположении опухоли на боковой стенке у 3 больных наблюдалась стимуляция запирающего нерва. Необходимо отметить, что стимуляция происходила в момент резекции основания опухоли или на этапе ТУР-биопсии стенки мочевого пузыря. Для профилактики стимуляции запирающего нерва нами предложена следующая методика: ТУР мочевого пузыря при его малом наполнении в сочетании с дробным короткоимпульсным применением тока во время одного движения петли. Абсолютный объем кровопотери во время операции составил  $34,25 \pm 2,5$  мл. Время пребывания пациентов в стационаре после операции  $7,35 \pm 2,24$  койко-дня.

Таким образом, первый опыт применения биполярной ТУР при опухоли мочевого пузыря продемонстрировал преимущества данного метода по сравнению с монополярной электрохирургией. Они выражались в следующем:

- 1) лучший гемостаз;
- 2) возможность использования у больных с кардиостимулятором, поскольку ток не проходит через тело пациента;
- 3) практически бескровное удаление опухоли, сопоставимое с вапоризацией;
- 4) отсутствие ТУР-синдрома при применении 0,9% раствора хлорида натрия;
- 5) отсутствие термических изменений окружающих тканей, что позволяет выполнять резекцию мочевого пузыря максимально близко к устью или даже над устьем мочеточника и получить достаточное количество термически неизмененного материала для морфологического исследования;

б) отсутствие обугливания или ожога резецированной ткани;

7) сокращение времени пребывания больного в стационаре после операции;

8) возможность применения данного метода у больных любого возраста с тяжелым интеркуррентным фоном.

Использование биполярной электрохирургической технологии для проведения ТУР — революционный шаг в трансуретральной хирургии. Очевидные преимущества данного метода перед остальными позволяют предположить, что биполярная технология скоро заменит монополярную как золотой стандарт.

### Литература

1. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Даренков С.П. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря. Урол нефрол 1999;(1):26—31.
2. McKiernan J.M., Kaplan S.A., Santaros R.P. et al. Transurethral electrovaporization of bladder cancer. Urology 1996;(48):207—10.
3. Тоскано М.Б., Публийонес И.К., Фернандес М.Ф. и др. Осложнения трансуретральных операций (анализ 5-летних результатов). Урол нефрол 1990;(2):32—5.
4. Wendt-Nordahl G., Hacker A., Reich O. et al. The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope. Eur Urol 2004;46(5):586—90.
5. Wescott J.W. Outpatient Resection with the Vista CTR System. Uro trends 2004;9:1.
6. Wakinine Y. Bipolar saline TURP eliminates risk of dilutional hyponatremia. Urology 2004;64:298—301.
7. Астафьев В.В. Ошибки, опасности и осложнения при трансуретральных операциях (опухоль простаты и мочевого пузыря). Обзор. Урол нефрол 1985;(2):63—8.
8. Stewart S.C., Benjamin D., Ruckle H. et al. Electroevaporization of the prostate: new technique for treatment of symptomatic benign hyperplasia. J Endourol 1995;9:413—6.
9. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гушин Б.Л. и др. Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря. Урол нефрол 1998;(5):9—12.
10. Bishop P. Bipolar transurethral resection of the prostate — a new approach. AORN J 2003;77(5):979—83.
11. Jepsen J.V., Bruskevitz R.C. Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. Urology 1998;1(4 Suppl):23—31.
12. Wang D.S., Bird V.G., Leonard V.Y. et al. Use of bipolar energy for transurethral resection of bladder tumors: pathologic considerations. J Endourol 2004;18(6):578—82.

## Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ и интерфероном- $\alpha 2b$ при неинвазивном раке мочевого пузыря: результаты проспективного рандомизированного исследования

А.А. Минич, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич

ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

### INTRAVESICULAR IMMUNOTHERAPY WITH BCG VACCINE AND INTERFERON- $\alpha 2B$ FOR NON-INVASIVE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: RESULTS OF PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

A.A. Minich, O.G. Sukonko, A.A. Rolevich

N.N. Aleksandrov Republican Research-and-Production Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

**Background:** Both bacillus Calmette-Guérin (BCG) and interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) are active against urinary bladder cancer. In this study we evaluate the therapeutic efficacy and toxicity of combined intravesical BCG plus IFN- $\alpha$  for treating non-invasive bladder cancer.

**Subjects and methods:** A total of 149 patients (mean age 63.2 years) were enrolled for the study. The inclusion criteria were histologically verified non-invasive transitional cell carcinoma with intermediate and high risks of recurrence and progression. After transurethral tumor resection, all the patients were randomized in three groups. Group 1 ( $n=60$ ) was treated with a 6-week course of BCG, 125 mg, starting 14 to 21 days after TUR, Group 2 ( $n=60$ ) patients received 6-week instillations of BCG, 125 mg, plus IFN- $\alpha$ , 6 million units, Group 3 patients ( $n = 29$ ) had 4-month courses of intravesical IFN- $\alpha$ , 6 million units, twice daily during 3 consecutive days. A response was assessed by cystoscopy every 3 months after treatment.

**Results:** A median follow-up of 30.9 months revealed recurrences in 26 (43.3%) patients in the BCG group, 8 (13.3%) patients in the BCG + IFN- $\alpha$  group and 18 (62.1%) patients in the IFN- $\alpha$  group. Progression to muscle invasion occurred in 12% and 7% in Groups 1 and 3, respectively, with no progression in Group 2 patients. Three-year relapse-free survival was higher in the BCG+IFN group (78.5% versus 62.6 and 40.2% in the BCG and IFN- $\alpha$  groups, respectively). There was no significant difference between the BCG groups in relapse-free survival. Monotherapy with IFN- $\alpha$  showed a significantly lower response rate than did BCG therapies ( $p = 0.007$ ). Adverse reactions were observed in 25, 116, and 6.9% of patients from Groups 1, 2 and 3, respectively. Toxicity-related withdrawal and treatment delay were similar in both BCG groups. Comparison of the rate of adverse reactions revealed a significant difference between the BCG + IFN- $\alpha$  and BCG groups ( $p = 0.025$ ). The respective rates of moderate-to-severe adverse reactions caused by treatment were 6.7 and 21.7% in the BCG+IFN- $\alpha$  and BCG groups, respectively ( $p = 0.013$ ).

**Conclusions:** Full-dose intravesical BCG plus IFN- $\alpha$  appears to be much effective than BCG and IFN- $\alpha$  monotherapies despite that there is no significant difference in this study. IFN- $\alpha$  monotherapy showed the lowest complication rate but a lower response rate than those with BCG therapies ( $p = 0.007$ ). The co-administration of BCG and IFN- $\alpha$  displayed a significantly less complication rate and severe adverse reactions ( $p = 0.025$  and  $p = 0.013$ , respectively). Longer follow-up is required to validate these findings.

### Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) на сегодняшний день составляет 4,8% и занимает 3-е место среди всей онкоурологической патологии [1]. Примерно 70% всех случаев РМП составляют опухоли со степенью местного распространения T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub> и T<sub>is</sub> (рак *in situ*) [1], т.е. опухоли без инвазии в мышечный слой мочевого пузыря, или так называемый неинвазивный РМП. Особенностью неинвазивного РМП является высокая частота рецидивирования при относительно редком прогрессировании [2, 3]. Однако при низкой степени дифференцировки и/или наличии рака *in situ* у 50% больных наблюдается прогрессирование [4]. Первичный метод лечения неинвазивного РМП — трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, частота рецидивов после которой достигает 50—70% [5]. Наиболее эффективным методом профилактики рецидивов неинвазивного РМП является внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ [6, 7]. Тем не менее данные нескольких метаанализов свидетельствуют о том, что даже после БЦЖ-терапии рецидивы развиваются у 40% больных, а в 10% случаев отмечается прогрессирование [8, 9]. Кроме того, иммунотерапия вакциной БЦЖ приводит к развитию большого числа побочных эффектов [10, 11]. Высокая токсичность и недостаточно высокая эффективность БЦЖ обуславливают необходимость поиска новых подходов к профилактике рецидивов и лечению неинвазивного РМП. Одним из таких подходов является внутрипузырное введение человеческого рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$  (ИФН- $\alpha 2b$ ) [12], которое характеризуется небольшим числом осложнений. Комбинация БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$  может приводить к усилению действия обоих препаратов, что улучшает результаты лечения [12]. Целью данного исследования явилась оценка эффективности и токсичности использования комбинации вакцины БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$  по сравнению с монотерапией обоими препаратами в рамках проспективного рандомизированного исследования.

### Материалы и методы

В период с 2003 по 2007 г. в исследование были включены 149 больных неинвазивным РМП. Всего отобрано 109 мужчин и 40 женщин в возрасте от 29 до 83 лет (средний возраст составил 63,2 года).

Критериями отбора больных в исследование служило наличие у них гистологически верифицированного неинвазивного переходного-клеточного РМП с неблагоприятным (категория T<sub>1</sub>, низкая степень дифференцировки — G<sub>3</sub>, множественные, часто рецидивирующие опухоли, наличие рака *in situ*) и промежуточным (категория T<sub>a</sub>, высокая — G<sub>1</sub> или средняя — G<sub>2</sub> степень дифференцировки, множественные рецидивные опухоли диаметром

>3 см) прогнозом, отсутствие уретерогидронефроза, отдаленных либо регионарных метастазов, а также информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Перед включением в протокол пациенты проходили стандартное обследование, в том числе физикальное, лабораторные исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию, после чего им выполнялась ТУР мочевого пузыря с удалением всех видимых опухолей.

После получения гистологического заключения при отсутствии мышечной инвазии и соответствии критериям включения проводилась рандомизация и больные разделялись на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали стандартный 6-недельный курс внутрипузырных инстилляций 125 мг вакцины БЦЖ (Имурон, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Больным из 2-й группы назначался 6-недельный курс внутрипузырных инстилляций смеси 125 мг вакцины БЦЖ с 6 млн МЕ ИФН- $\alpha 2b$ . В 3-й группе проводились 4 ежемесячных курса внутрипузырных инстилляций ИФН- $\alpha 2b$ . Каждый курс состоял из 2 инстилляций в день в течение 3 последовательных дней 6 млн МЕ ИФН- $\alpha 2b$  с интервалом 4 ч. Курсовая доза ИФН- $\alpha 2b$  составляла 36 млн МЕ, суммарная — 144 млн МЕ.

После проведения внутрипузырной терапии за больными устанавливали наблюдение, которое включало сбор жалоб, физикальное обследование и цистоскопию каждые 3 мес в течение первых 2 лет после лечения и далее 1 раз в 6 мес.

При обнаружении рецидива выполнялась ТУР мочевого пузыря. При выявлении прогрессирования РМП или возникновении эндоскопически нерезектабельного рецидива лечение проводили с учетом конкретной клинической ситуации.

Выживаемость исчислялась с момента выполнения ТУР до выявления рецидива или прогрессирования. Безрецидивная выживаемость и выживаемость до прогрессирования рассчитывались по методу Каплана—Майера, достоверность различий вычислялась при помощи  $\chi^2$  и log-rank-теста. Степень тяжести осложнений оценивалась в соответствии со шкалой Национального института рака США. Достоверность различий в частоте осложнений вычисляли с помощью тестов Крускала—Уоллиса и  $\chi^2$ .

### Результаты

В исследование включены 149 больных. Соотношение мужчин и женщин составило 2,7:1. Следует отметить, что большинство пациентов во всех группах имели степень местного распространения pT<sub>1</sub>, а также множественный характер роста опухолей, т.е. относились к группе с высоким риском развития рецидива и прогрессирования. Характеристи-

ка больных в зависимости от группы представлена в табл. 1. Как видно из приведенных данных, исследуемые группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам. Небольшое число больных в группе монотерапии ИФН- $\alpha$ 2b связано с прекращением набора в нее больных в связи с высокой частотой рецидивов при промежуточном анализе. Медиана наблюдения для всей когорты пациентов составила 30,9 мес. В течение этого периода рецидивы выявлены у 26 (43,3%) больных в 1-й группе, у 8 (13,3%) — во 2-й и у 18 (62,1%) — в 3-й. Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы представлена на рисунке. При оценке выживаемости в группе комбинированной иммунотерапии трехлетняя безрецидивная выживаемость оказалась выше (78,5 $\pm$ 6,8%), чем в группах БЦЖ (62,6 $\pm$ 6,3%)

и ИФН- $\alpha$ 2b (40,2 $\pm$ 9,3%), но достоверных различий в выживаемости при попарном сравнении в группах не получено. Однако при сравнении трехлетней безрецидивной выживаемости в группе комбинированной иммунотерапии и суммарно в группах монотерапии (55,2 $\pm$ 5,4%) различие оказалось статистически значимым ( $p=0,020$ ).

Прогрессирование наблюдалось всего у 9 (6,0%) больных: у 7 (12,0%) — в 1-й группе и у 2 (7,0%) — из 3-й, во 2-й группе случаев прогрессирования не отмечено. Достоверных различий в выживаемости до прогрессирования в группах не выявлено ( $p=0,24$ ).

Полный курс лечения закончили 52 (86,7%) больных 1-й группы, 56 (93,3%) — 2-й и 25 (86,2%) — 3-й. Курс лечения был прерван из-за осложнений, развившихся всего у 11 больных: у 6 (10,0%) пациентов 1-й группы, у 4 (6,7%) — 2-й и у 1 (3,4%) — 3-й.

Из системных побочных эффектов зарегистрированы 1 случай гипотензии и 1 — аллергической реакции в группе БЦЖ. Лихорадка >38,5°C наблюдалась у 2 больных 1-й группы и у 3 — 2-й группы. Развитие легочных осложнений в виде БЦЖ-пневмонита зафиксировано у 2 пациентов 1-й группы и у 1 — 2-й группы. Во всех указанных случаях потребовалось назначение длительной противотуберкулезной терапии двумя препаратами. Среди местных токсических проявлений внутрипузырной терапии отмечены дизурические явления на фоне введения БЦЖ ( $n=9$ ) и на фоне комбинированной иммунотерапии ( $n=3$ ). Гематурия развилась соответственно у 4 и 3 пациентов 1-й и 2-й групп. Частота и структура осложнений представлены в табл. 2.

Сравнение числа осложнений в группах с учетом степени токсичности и общего количества осложнений показало статистически значимые различия между группами ( $p=0,011$  и  $p=0,045$  соответственно). При сравнении частоты осложнений в группах с использованием вакцины БЦЖ меньшее число осложнений наблюдалось

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от группы

Показатель	Группа, n (%)		
	1-я	2-я	3-я
Общее число больных	60	60	29
Возраст, годы			
<50	11 (18)	4 (7)	2 (7)
50–59	11 (18)	17 (28)	9 (31)
60–69	20 (33)	20 (33)	10 (34)
70–79	14 (23)	16 (27)	8 (28)
$\geq 80$	4 (7)	3 (5)	0 (0)
Средний возраст ( $M\pm m$ )	62,0 $\pm$ 12,5	64,1 $\pm$ 9,7	63,8 $\pm$ 8,9
Пол			
мужской	47 (78)	42 (70)	20 (69)
женский	13 (22)	18 (30)	9 (31)
Число опухолей			
1	12 (20)	9 (15)	5 (17)
2–7	27 (45)	37 (62)	18 (62)
>8	21 (35)	14 (23)	6 (21)
Максимальный размер опухоли, см			
<1	6 (10)	6 (10)	2 (7)
1–3	33 (55)	34 (57)	22 (76)
>3	21 (35)	19 (32)	4 (14)
Средний размер опухоли, см ( $M\pm m$ )	2,7 $\pm$ 1,7	2,6 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,2
Категория pT			
pTis	1 (2)	1 (2)	0 (0)
pTa	3 (5)	3 (5)	5 (17)
pT1	56 (93)	56 (93)	24 (83)
Первичная опухоль	35 (58)	36 (60)	18 (62)
Рецидивная опухоль	25 (42)	24 (40)	11 (38)
Частота рецидивирования до лечения (число рецидивов в год)			
<1	16 (27)	17 (28)	10 (34)
>1	9 (15)	7 (12)	1 (3)
Степень дифференцировки			
G <sub>1</sub>	35 (58)	45 (75)	21 (72)
G <sub>2</sub>	19 (32)	10 (17)	8 (28)
G <sub>3</sub>	6 (10)	5 (8)	0 (0)

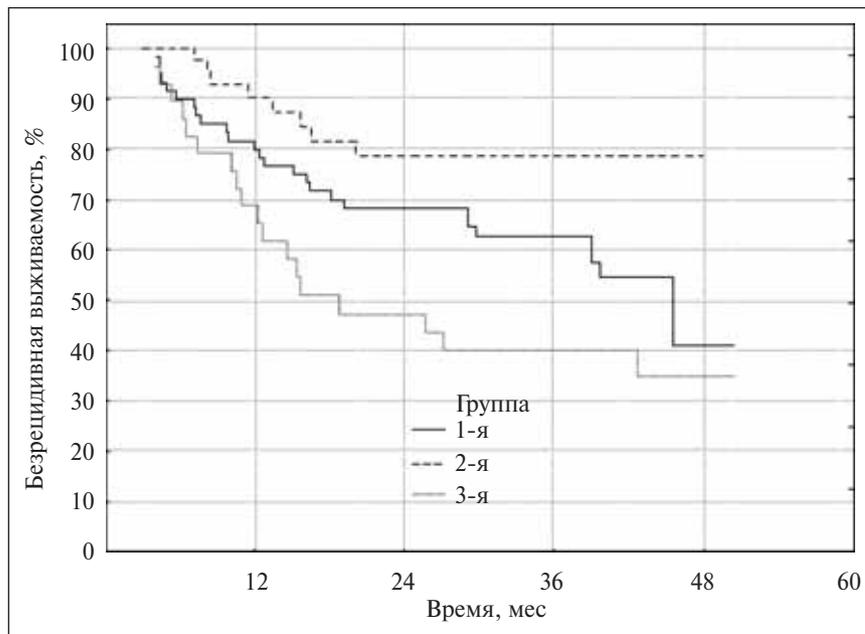
в группе комбинированной иммунотерапии, причем это различие статистически значимо ( $p=0,025$ ). Кроме того, отмечено достоверное различие в частоте осложнений II—III степени токсичности в пользу группы БЦЖ+ИФН- $\alpha 2b$  по сравнению с монотерапией БЦЖ ( $p=0,013$ ).

**Обсуждение**

Несмотря на то что 10-летняя выживаемость больных неинвазивным РМП достигает 95%, у части пациентов опухоль может прогрессировать в мышечно-инвазивную, в том числе с развитием метастазов [13, 14]. Высокая частота рецидивов после ТУР мочевого пузыря обуславливает необходимость применения адъювантных методов лечения, наиболее эффективным из которых является иммунотерапия вакциной БЦЖ. В многочисленных рандомизированных исследованиях доказана эффективность вакцины БЦЖ как в отношении снижения частоты рецидивов, так и в отношении предотвращения прогрессирования [8, 9, 15]. Также установлено, что БЦЖ является методом выбора при лечении рака *in situ* [16]. Несмотря на высокую эффективность, терапия БЦЖ связана с развитием значительного числа побочных эффектов, в том числе системных, которые представляют угрозу жизни пациентов [10, 11].

Это привело к поиску более безопасных препаратов, одним из которых является рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ , эффективность внутрипузырного применения которого при неинвазивном РМП была доказана в ряде клинических исследований [12, 17]. Лечение характеризуется низкой токсичностью, при этом частота полного ответа достигает 40%. Однако эффект иммунотерапии при данном виде лечения носит временный характер, и у большинства пациентов в течение года наблюдается возникновение рецидива [12, 17].

В нашем исследовании мы сравнивали эффективность и токсичность монотерапии ИФН



Безрецидивная выживаемость в группах

и вакциной БЦЖ и комбинации обоих препаратов. Наилучшая переносимость лечения наблюдалась в группе монотерапии ИФН- $\alpha 2b$ , что согласуется с данными предыдущих исследований [17—19]. Низкая эффективность этого метода при промежуточном анализе результатов привела к прекращению набора больных в данную группу и заключению

Таблица 2. Частота и структура осложнений лечения в группах

Осложнение	1-я	Группа 2-я	3-я
Лихорадка	2	3	—
Дизурия (болезненное мочеиспускание)	9	3	1
Гематурия	4	3	—
Пневмонит/инфильтрация	2	1	—
Аллергическая реакция	1	—	—
Гипотензия	1	—	—
Орхоэпидидимит	—	—	1
Пиелонефрит	2	—	—
Всего осложнений	21	10	2
I степени токсичности	8	6	2
II степени токсичности	11	4	—
III степени токсичности	2	—	—
Лечение прервано из-за осложнений (%)	6 (10,0)	4 (6,7)	1 (3,4)
Всего больных с осложнениями (%)	15 (25,0)	7 (11,7)	2 (6,9)

о том, что монотерапия ИФН- $\alpha 2b$  не может служить альтернативой иммунотерапии с использованием вакцины БЦЖ.

Так как БЦЖ и рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$  биологически совместимы, это позволяет вводить их в мочевой пузырь совместно, что доказано в исследовании T. Downs [20]. Другие исследования показали, что использование комбинации ИФН- $\alpha 2b$  и вакцины БЦЖ может способствовать усилению действия обоих препаратов [21—23]. Сочетание ИФН- $\alpha 2b$  и БЦЖ потенциально может обладать большей эффективностью по сравнению с монотерапией БЦЖ или уменьшать токсичность, не снижая при этом противоопухолевого эффекта. Однако на сегодняшний день нет клинических исследований, которые могли бы это подтвердить. Работой с наибольшим числом пациентов является мультицентровое исследование M.A. O'Donnell и соавт [24, 25]. В ходе исследования изучалась эффективность комбинации БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$  у больных с впервые выявленным РМП и рецидивом РМП после предшествующей БЦЖ-терапии, т.е. БЦЖ-резистентных. В исследовании включены 1106 пациентов с неинвазивным РМП, которым проводился курс из 6 индукционных инстилляций смеси 50 млн МЕ ИФН- $\alpha 2b$  + сниженная (у БЦЖ-резистентных больных) или нормальная (у первичных пациентов) доза БЦЖ. В течение периода наблюдения с медианой 24 мес рецидива не наблюдалось у 59% первичных и 45% БЦЖ-резистентных больных. В отличие от этого исследования использованная нами схема включает один 6-недельный курс инстилляций, полную дозу БЦЖ и низкую дозу ИФН- $\alpha 2b$ , что менее травматично и более удобно для больного. Кроме того, в нашем исследовании есть контрольная группа, что позволило сравнить комбинированную иммунотерапию с монотерапией БЦЖ.

В проведенном нами исследовании лучшие результаты получены при комбинированной иммунотерапии, что подтверждает гипотезу о более высокой эффективности совместного использования иммунопрепаратов. Также выявлено, что комбинированная иммунотерапия обладает более низкой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ. В группе монотерапии было зарегистрировано статистически значимо большее число осложнений, чем в группе комбинированной иммунотерапии — 21

против 10 соответственно ( $p=0,025$ ). Анализ частоты осложнений II—III степени токсичности также показал достоверное различие в пользу группы БЦЖ+ИФН- $\alpha 2b$  по сравнению с монотерапией БЦЖ ( $p=0,013$ ). Несмотря на более чем 30-летнюю историю внутривезикулярной иммунотерапии, до конца не установлены точные механизмы, при помощи которых БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$  проявляют свое противоопухолевое действие и усиливают эффективность каждого препарата. Вакцина БЦЖ стимулирует местный воспалительный ответ в мочевом пузыре, что приводит к секреции множества цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12, ИФН- $\alpha$ , фактор некроза опухолей [26, 27]. Рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ , как показано в нескольких исследованиях, усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, активизирует цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки, а также увеличивает чувствительность клеток РМП к воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов и непосредственно угнетает пролиферацию клеток РМП [28—30]. Полученные нами данные о более низкой токсичности комбинации БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$  предполагались в предыдущих исследованиях [26, 31], но до сих пор это не было доказано клинически. Предполагаемым механизмом снижения токсичности БЦЖ при комбинации ее с ИФН- $\alpha 2b$  в нашем исследовании является модуляция иммунного ответа организма на БЦЖ, что может способствовать снижению частоты осложнений, связанных с внутривезикулярным введением вакцины.

#### Заключение

Наиболее эффективным методом внутривезикулярной иммунотерапии в проведенном исследовании была комбинация вакцины БЦЖ и ИФН- $\alpha 2b$ , хотя статистически достоверных различий в выживаемости при комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией БЦЖ не получено.

Монотерапия ИФН- $\alpha 2b$ , обладая наименьшим числом осложнений, продемонстрировала статистически значимо наименьшую эффективность ( $p=0,007$ ).

Комбинация БЦЖ с ИФН- $\alpha 2b$  показала статистически значимо более низкую токсичность по сравнению с монотерапией БЦЖ в отношении частоты осложнений и осложнений II—III степени токсичности ( $p=0,025$  и  $p=0,013$  соответственно).

#### Литература

1. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(Suppl 6A):4—34.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
3. Herr H.W. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 2000;163:60—62.
4. Wolf H., Melsen F., Pederson S.E., Nielson K.T. Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1994;157:147.
5. Malmstrom P.U., Busch C., Norlen B.J. Recurrence, progression, and survival in bladder cancer: a retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:185—95.

6. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105—12.
7. Smith O., Labasky K., Cockett A. et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). *J Urol* 1999;162:1697—701.
8. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964—70.
9. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90—5.
10. Saint F., Salomon L., Quintela L. et al. Classification, favoring factors, prevention and treatment of adverse side-effects associated with the Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. *Ann Urol* 2002;36:120—31.
11. Koya M., Simon M., Soloway M. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006;175:2004—10.
12. Belldegrun A., Franklin J., O'Donnell M. et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* 1998;159:1793—98.
13. Herr H.W., Schwab D.M., Zhang Z.F. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1404—16.
14. Nseyo U.O., Lamm D.L. Therapy of superficial bladder cancer. *Semin Oncol* 1996;23:598—604.
15. Coplen D.E. Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990;144(3):652—7.
16. Griffiths T.R., Charlton M., Neal D.E., Powell P.H. Treatment of carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002;167:2408—12.
17. Glashan R.W. A randomized controlled study of intravesical a-2b interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1990;144:658—61.
18. Torti P.M. Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1988;6:476—83.
19. Chodak G.W. Intravesical interferon treatment of superficial bladder cancer. *Urology* 1989;34:84—6.
20. Downs T. Pharmacological biocompatibility between intravesical preparations of BCG and interferon-alfa 2b. *J Urol* 1997;158:2311—6.
21. O'Donnell M.A. Experimental and clinical evidence of enhancement of BCG efficacy by adding interferon-alpha. *J Urol* 1997;157:383. Abstr 1502.
22. Esuvaranthan K., Kamaraj R., Mohan R.S. et al. A phase IIB trial of BCG combined with interferon alpha for bladder cancer. *J Urol* 2000;163:152—675 [Abstr].
23. O'Donnell M.A., Krohn J., DeWolf W.C. Salvage intravesical therapy with interferon-α2b plus low dose Bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol* 2001;166:1300—5.
24. O'Donnell M.A., Lilli K., Leopold C. et al. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 2004;172:888—93.
25. Joudi F.N., Smith B.J., O'Donnell M.A. et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344—8.
26. O'Donnell M.A., DeWolf W.C. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. New prospects for an old warhorse. *Surg Oncol Clin N Amer* 1995;4:189—92.
27. Keeley F.X. A comparison of the local immune response to intravesical alpha-interferon and bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1994;151:473. Abstr 983.
28. Borden E.C., Groveman D.S., Nasu T. et al. Antiproliferative activities of interferons against human bladder carcinoma cell lines in vitro. *J Urol* 1984;132:800—4.
29. Fuchsberger N., Kubes M., Kontsek P. et al. In vitro antiproliferative effect of interferon alpha in solid tumors: a potential predictive test. *Neoplasma* 1993;40:293—6.
30. Hawkyard S., James K., Prescott S. et al. The effects of recombinant human interferon-gamma on a panel of human bladder cancer cell lines. *J Urol* 1991;145:1078—82.
31. Stricker P., Pryor K., Nicholson T. et al. Bacillus Calmette-Guerin plus intravesical in-terferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996;48:957—61.

## Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза

**А.Д. Каприн, В.В. Пасов, С.В. Королев, О.В. Терехов**

*Урологическое отделение ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва*

### CAUSES OF RADIATION CYSTITIS IN PATIENTS AFTER RADIOTHERAPY FOR SMALL PELVIC MALIGNANCIES

**A.D. Kaprin, V.V. Pasov, S.V. Korolev, O.V. Terekhov**

*Department of Urology, Russian Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow*

*Whether it is expedient and possible to effectively affect the tumors of the urinary bladder by ionizing irradiation remains urgent not only due to a rise in the rate of primary carcinoma at this site, but also to the late diagnosis and high incidence of recurrences after surgical and multimodality treatment. The paper describes the causes of radiation cystitis in patients after radiotherapy for small pelvic neoplasms and considers the currently available methods and technologies for eliminating these causes.*