

13. Kaasinen E., Rintala E., Pere A.K. et al. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon-alpha2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J Urol* 2000; 164(1): 47–52.
14. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P.U. et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003; 43(6): 637–45.
15. Guinan P., Richardson C., Hanna M. et al. BCG in the management of superficial bladder cancer. In: *Therapeutic Progress in Urologic Cancers*, New York: Alan R Liss; 1989. p. 447–53.
16. Koontz W.W. Jr, Heney N.M., Soloway M.S. et al. Mitomycin for patients who have failed on thiotepa. *Urology* 1985; 26 (Suppl) : 30–1.
17. Nadler R.B., Catalona W.J., Hudson M.A., Ratliff T.L. Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol* 1994; 152: 367–73.
18. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
19. Herr H.W. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762.
20. Lundholm C., Norlen B.J., Ekman P. et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1): 372–6.
21. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.
22. Rintala E., Jauhainen K., Rajala P. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. The Finnbladder Group. *J Urol* 1995; 154(6): 2050–3.
23. Rintala E., Jauhainen K., Kaasinen E. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder group. *J Urol* 1996; 156: 56.
24. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161(4): 1124–7.
25. Witjes J.A., van der Meijden A.P., Sylvester L.C. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacillus Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52(3): 403–10.

## Отдаленные результаты лечения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имурон»

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

*ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск*

### *LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA WITH «IMURON» BCG VACCINE*

*K.N. Safiullin, O.B. Karyakin*

*Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk*

*Intravesical immunotherapy with the BCG vaccine «Imuron» along with courses of maintenance therapy has been performed in 25 patients. During a more than 10-year follow-up, there are 20 (80%) survivors; of them 15 (75%) patients have no recurrences. The used treatment regimen is effective and allows a long monitoring of the disease with the good quality of life. The occurrence of recurrences in 5 (25%) patients in the late period of the follow-up (after 8-13.5 years) leads to the conclusion that patients should be long followed up by an oncurologist and undergo cytoscopic studies with photodynamic diagnosis*

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных неопластических заболеваний; в России в структуре онкологической заболеваемости на его долю приходится 2,7%. Число больных с I–II стадиями РМП среди пациентов с впервые установленным диагнозом постепенно увеличивается, в 2003 г. этот показатель составлял 50,8% [1].

Основной причиной неудовлетворительных исходов при поверхностном РМП является частое и раннее рецидивирование опухоли после лечения. Согласно современным представлениям, лечение поверхностного РМП должно состоять из удаления новообразования, профилактики рецидивов и предупреждения инвазивного роста опухоли [2].

Эффективность вакцины БЦЖ, по мнению многих авторов, зависит от двух факторов: количества колоний, формирующих группу, и их жизнеспособности. Разные авторы используют различные длительность лечения, режимы и дозы этой вакцины для терапии рецидива поверхностного РМП. В основном применяется 6-недельный курс с различными дозами вакцины [3, 4]. Однако многие авторы считают, что при рецидивах поверхностного РМП и после основного цикла лечения необходим курс поддерживающей терапии [4, 5]. М.Г. Hanna и соавт. [6] приводят результаты лечения различными штаммами (5 штаммов) и отмечают, что полная регрессия опухоли достигнута в 39,4–100% случаев. J.A. Mitjes и соавт. [7] указывают, что эффективность лечения рецидивов

Таблица 1. Характеристика больных, получавших внутривезикулярную иммунотерапию вакциной «Имурон»

Пол (м/ж)	13/12
Возраст, годы	22–73 (средний – 53,1)
Переходно-клеточный рак	25
Гистологическая дифференцировка:	
G <sub>1</sub>	8
G <sub>2</sub>	13
G <sub>3</sub>	4
Сопутствующие заболевания	14 (56%)

рые получали внутривезикулярную иммунотерапию вакциной БЦЖ «Имурон».

Диагноз рецидива рака подтверждался морфологическим исследованием после биопсии опухолевых образований. В тех случаях, когда больные поступали из других лечебных учреждений, диагноз поверхностного РМП ставили на основании выписки из истории болезни и гистологического заключения по ме-

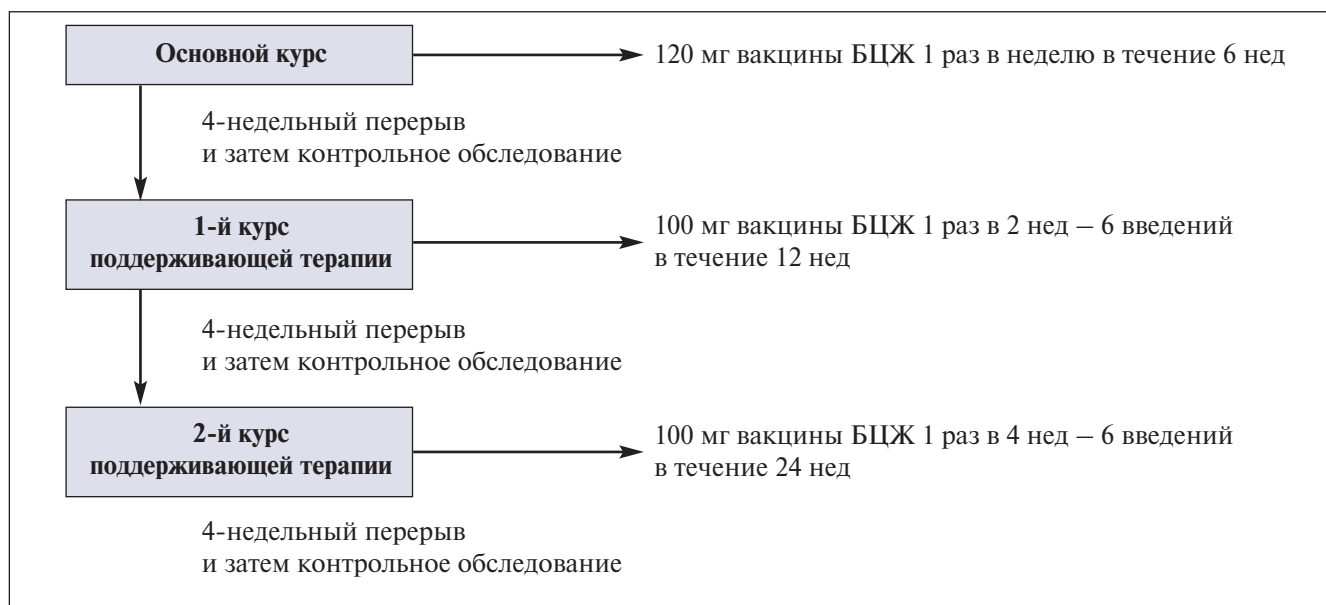


Схема внутривезикулярной иммунотерапии вакциной «Имурон» больных с рецидивами поверхностного РМП

поверхностного РМП, по данным различных клиницистов, составляет 63–100%. Однако результаты длительного наблюдения за пациентами после внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ отражены в небольшом количестве работ (А. M'Liss, M.D. Hundson, J. Adam, M.D. Gerber и др.).

С 1988 г. на базе урологического отделения (руководитель – проф. Б.П. Матвеев) РОНЦ РАМН (Москва), урологического отделения (руководитель – докт. мед. наук О.Б. Карякин) МРНЦ РАМН совместно с лабораторией препаратов для профилактики и диагностики туберкулеза (заведующий – докт. мед. наук Д.Т. Леви) ГИСК им. Л.А. Тарасевича и НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея проводилось исследование вакцины БЦЖ «Имурон». Препарат зарегистрирован Минздравом РФ (№ 98/115/9 от 08.06.1998) и разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску.

**Материал и методы**

С 1988 по 1993 г. в исследование включено 25 больных с рецидивом поверхностного РМП, кото-

му первичного лечения. Возраст больных был от 22 до 73 лет, в среднем – 53,1 года. Мужчин было – 13 (52%), женщин – 12 (48%).

Характеристика больных с рецидивами поверхностного РМП, леченных вакциной «Имурон», представлена в табл. 1. Средний безрецидивный период после первичного лечения составил 11,9 мес. После установления первичного рецидива РМП до поступления в институт 7 (28%) больным неоднократно проводились электрокоагуляции, 1 (4%) больному – внутривезикулярная химиотерапия Тио-ТЭФ, 5 (20%) – повторные резекции мочевого пузыря.

При трансабдоминальном и трансректальном (трансвагинальном) УЗИ мочевого пузыря у 7 (28%) больных опухоль имела отображение, из них у 3 (12%) констатировано множественное поражение слизистой мочевого пузыря, у 15 (60%) пациентов опухоль УЗ-отображения не имела, у 14 (56%) из 25 больных было до 5 рецидивов опухолей в мочевом пузыре, у 8 (32%) – от 5 до 10 и у 3 (12%) – более 10.

Таблица 2. Эффективность внутрипузырной иммунотерапии вакциной «Имурон»

Регрессия	Через 4 нед после основного курса	Через 4 нед после 1-го курса поддерживающей терапии	Через 4 нед после 2-го курса поддерживающей терапии
Полная (100%)	11 (44)	17 (68)	19 (76)
> 50%	10 (40)	5 (20)	4 (16)
< 50%	4 (16)	3 (12)	2 (8)
Прогрессирование	—	—	—

*Примечание.* В скобках – процент больных.

Таким образом, у 22 (88%) больных цистоскопически определялось до 10 опухолей.

Показаниями для лечения вакциной «Имурон» у больных с рецидивами поверхностного РМП являлись:

- множественное поражение мочевого пузыря поверхностными рецидивными опухолями;
- неэффективная предшествующая внутрипузырная химиотерапия;
- отказ больного от цистэктомии или противопоказания к ней в связи с сопутствующими заболеваниями.

Противопоказаниями для внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ служили:

- наличие туберкулеза в анамнезе;
- сопутствующие аллергические заболевания;
- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы с остаточной мочой > 50 мл;
- наличие в анамнезе второго рака, за исключением базалиомы;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Лечение проводилось по разработанному в отделении протоколу и состояло из ряда преемственных этапов (см. схему).

Больным после опорожнения мочевого пузыря эластическим одноразовым катетером Тимана вводили в мочевой пузырь 120 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора. Для равномерного контакта препарата со всей поверхностью слизистой мочевого пузыря больные каждые 15 мин в течение 2 ч меняли положение тела. В последующем пациенты самостоятельно опорожнялись мочевой пузырь. Препарат вводили строго 1 раз в неделю в течение 6 нед. Через 4 нед после окончания основного 6-недельного курса лечения, при котором клиника цистита, как правило, исчезала, проводили контрольное обследование. Брали кровь для иммунологического исследования, цистоскопию проводили с помощью операционного цистоскопа. По показаниям выполняли УЗИ мочевого пузыря, биопсию, динамическую сцинтиграфию почек.

Пациентов с полной или частичной регрессией опухоли, стабилизацией процесса, удовлетворительной переносимостью лечения переводили на поддерживающую терапию, состоящую из двух курсов. 1-й курс поддерживающей терапии заключался в том, что через 4 нед после окончания основного курса внутрипузырно вводили 100 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора, 1 раз в 2 нед в течение 12 нед, затем делали перерыв на 4 нед и проводили контрольное обследование.

После обследования приступали ко 2-му курсу поддерживающей терапии: 100 мг препарата вводили 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. За 54 нед лечения пациентам было введено по 1920 мг вакцины БЦЖ «Имурон». Контрольное обследование проводили через 4 нед после окончания этого курса терапии, в последующем – каждые 3 мес в течение 2 лет. В дальнейшем при отсутствии опухоли больных обследовали 1 раз в год.

При внутрипузырной иммунотерапии возможны побочные эффекты, чтобы их избежать, пациенты должны соблюдать правила гигиены (препарат из мочевыводящих путей не должен попасть на руки и тем более на кожу лица и в глаза). Для снижения побочных реакций в процессе лечения назначали уроантисептики, при повышении температуры тела выше 38°C – парацетамол (1 г), при кратковременной гематурии – гемостатическую терапию. Как правило, побочные эффекты исчезали до следующего введения препарата и не являлись показанием к прерыванию лечения. Лечение проводили амбулаторно под наблюдением уролога.

#### Результаты

Регрессию опухоли оценивали через 4 нед после основного курса лечения и после курсов поддерживающей терапии. При цистоскопическом исследовании определяли объем мочевого пузыря, состояние его слизистой, при явно видимой опухоли – ее размеры после лечения и распространенность, характер, количество опухолей, состояние слизистой на месте бывшей опухоли. Оценивали наличие или отсутствие гранулематозных очагов, состояние устьев мочеточника. Отсутствие видимых опухолей и появление очаговой гиперемии на месте предыдущих опухолей – свидетельство положительного результата лечения. По показаниям исследовали мочу на наличие флоры и чувствительность к антибиотикам. Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, проведение поддерживающих курсов терапии увеличило процент

больных с полной регрессией. При регрессии опухоли > 50% или стабилизации процесса после окончания лечения больных подвергали оперативному лечению. Цистэктомия выполнена у 1 (4%) больного, лазерная деструкция опухолей — у 3 (12%), трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря — у 2 (8%). При переводе больных на поддерживающую терапию переносимость лечения была лучше, побочных эффектов практически не наблюдали. Местная реакция на внутривезикулярное введение вакцины БЦЖ в виде поллакиирии и болезненного мочеиспускания отмечается у большинства больных. Она развивается после 3–4 инстилляций препарата и длится от нескольких часов до 1 сут. Реже имеет место выраженная дизурия, которая длится до 2–3 сут. Эти явления наблюдаются к концу основного курса лечения. На боль в области мочевого пузыря указали 16 (64%) пациентов, как правило, она развивается после 4–5-го введения вакцины и редко при поддерживающей терапии. Терминальная гематурия отмечена у 8 (32%) больных. Повышение температуры тела более 38°C имелось у 9 (36%) пациентов, конъюнктивит — у 2 (8%) пациентов. Как правило, все эти побочные реакции к началу следующего введения препарата исчезали или были настолько незначительны, что не являлись противопоказаниями к продолжению иммунотерапии.

Описанные в литературе случаи сепсиса, аллергические реакции в нашем исследовании не отмечены. Соблюдение пациентами правил гигиены, применение одноразовых уретральных катетеров существенно снижают количество осложнений лечения.

За 5 лет наблюдения получены следующие результаты: в первые 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 100%, через 4 года — 95,56%, через 5 лет — 91,0%. Для оценки выживаемости использовали так называемый моментный метод расчета выживаемости Каплана — Мейера и N.C. Mantel при продолжительности наблюдения 1 год.

Длительность наблюдения за больными после лечения составила от 10,8 года до 15 лет, в среднем — 11,9 года.

Из 25 пациентов, получавших внутривезикулярно иммунотерапию вакциной «Имурон», в различные сроки после лечения умерли 5 (20%): у 1 пациента, умершего через 7 лет после окончания лечения, появились метастазы в легкие и местный рецидив, у остальных 4 (16%) причиной смерти стала сердечно-сосудистая патология. 20 больных живы, у 5 (25%) из них через 8–13,5 года наблюдения констатирован морфологически подтвержденный повторный поверхностный рецидив РМП. ТУР рецидивных опухолей проведена 3 больным, радикальный курс дистанционной лучевой терапии — 1, выполнена трансуретральная лазерная деструкция — 1.

Таким образом, из 25 больных, получавших внутривезикулярную иммунотерапию вакциной «Имурон», более 10 лет живы 20 (80%), из них 15 (75%) без рецидива РМП. Появление рецидивов в поздние сроки наблюдения позволяет сделать вывод, что после констатации полной регрессии опухоли пациенты должны длительно наблюдаться онкоурологом, при этом их обследование должно обязательно включать в себя цистоскопию, желательна с фотодинамической диагностикой, так как лучевые методы обследования (УЗИ, компьютерная томография органов малого таза) в большинстве случаев не визуализируют мелкие стелющиеся опухоли. Внутривезикулярная иммунотерапия вакциной «Имурон» при рецидивах поверхностного РМП является эффективной при правильном отборе больных для лечения и адекватном его проведении. Такая терапия позволяет длительно контролировать заболевание при хорошем качестве жизни пациента. Использование фотодинамической диагностики по показаниям в отдаленные сроки наблюдения у этой группы больных, вероятно, позволит на длительное время предохранить мочевой пузырь от рецидива опухоли. При выявлении в отдаленные сроки рецидива и эндоскопическом удалении опухоли возможность введения вакцины «Имурон» должна стать предметом дальнейшего изучения.

**Литература**

<p>1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М. 2005.</p> <p>2. Карякин О.Б. Факторы прогноза у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Обнинск 1997.</p> <p>3. Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary bacillus Calmette- Guerin in</p>	<p>the treatment of superficial bladder cancer. J Urol (Baltimore) 1976;116:180–3.</p> <p>4. Фигурин К.М. Клиническая онкоурология. М. 2003;271–93.</p> <p>5. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. Eur Urol 2000;37 (Suppl 1): 9–15.</p> <p>6. Hanna M.G., De Iager R., Guinan P. et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine for Tuberculosis: Antitumor</p>	<p>effect in Experimental Animals and Humans. Vaccine Research 1992;1(2):69–91.</p> <p>7. Mitjes J.A., Van der Meijden A.P. et al. A randomized prospective staid comparing intravesical instillations of Mitomycin — C, BCG TICE and BCG RIVM in pTa-pT1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Eur J Cancer 1993;12:1672.</p>
---	--	---