

# ИНТРАВЕЗИКАЛНА ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ МУСКУЛНО НЕИНВАЗИВЕН КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР

**МУСКУЛНО-НЕИНВАЗИВНИЯТ КАРЦИНОМ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР** е сред най-честите онкологични заболявания в наши дни. Засегнати са предимно хора в активна възраст, което го прави социално-значимо заболяване. Въпреки съвременните оперативни и терапевтични методи честотата на рецидивност и прогресия към следващ стадий остава висока. В настоящия обзор ще анализираме ефекта на следоперативната интравезикална термохимиотерапия с Митомицин С при пациенти с мускулно неинвазивен карцином на пикочния мехур.



г-р Илия Калчев<sup>1,2</sup>,  
г-р Александър  
Тимев, гм<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по  
урология, УМБАЛ  
„Александровска“  
ЕАД, Катедра по  
урология, МУ-София

<sup>2</sup>МЦ Лейбър мег

Карциномът на пикочния мехур е сред най-честите онкологични заболявания в урологичната практика. Нарезжда се съответно на четвърто и единадесето място сред злокачествените заболявания в мъжката и женската популация. Само за миналата година са описани над 500 000 случая с карцином на пикочния мехур в 185 държави, от които 190 000 с летален изход. Мускулно-неинвазивен карцином на пикочния мехур е налице при приблизително 80% от новодиагностицираните случаи като разпределението по стадии е: 10% Tis, 30% T1, 60% Ta. Въпреки относително добрата прогноза и увеличаващата се продължителност на живота над 60% от случаите рецидивират, а при около 20% е налице прогресия към следващ стадий<sup>[1]</sup>.

Трансуретралната резекция (ТуТУР) е най-добрата диагностична и терапевтична методика при туморите на пикочния мехур, но тя не може пряко да повлияе рецидивността, което налага комбинация от хирургично и адювантно лечение. Интравезикалната терапия включва химиотерапия (Митомицин С, Пирарубицин, Гемцитабин, Хидроксикамптодецин) и имунотерапия (БЦЖ). Имунотерапия с БЦЖ е доказано най-ефективният метод за адювантна терапия при мускулно-неинвазивен карцином със среден и висок риск от рецидиви и на този етап се приема за златен стандарт в лечението. Въпреки високата ефективност страничните ефекти са значителни и водят до преждевременно прекратяване на терапевтичния курс при не малък брой пациенти<sup>[2]</sup>.

Независимо от всички терапевтични схеми рецидивността и в наши дни продължава да бъде сравнително висока (около 30%) и предотвратяването на рецидив след ТуТУР си остава сериозно предизвикателство в клиничната практика. В последните години се обръща все повече внимание на хипертермията в лечението на онкологичните заболявания. Високата температура предизвиква повишено насищане на химиотерапевтиката в раковите клетки, като разпределя тяхната интрацелуларна концентрация, променя метаболизма им и инхибира възстановяването на увредената ДНК. Именно високата честота на рецидивирание при мускулно-неинвазивния карцином на пикочния мехур стимулира редица уролози и онколози да въведат в клиничната

практика интравезикалната термохимиотерапия с оглед повишаване ефективността на лечението.

Идеята за използване на хипертермията в лечението на злокачествените заболявания датира от далечната 1910 г. Проучванията се възобновяват след края на Втората световна война. Преди въвеждането на интравезикалната химиотерапия интраперитонеалната перфузионна химиотерапия е била широко използвана за лечение на авансирани и метастатични карциноми на стомаха и яйчника. В литературата са налице сравнително големи проучвания, описващи случаи на пациенти, получили интраперитонеална химиотерапия, съчетана с хипертермия на целия корем след резекция на стомах по Билрот 2, като резултатите са намалена честота на рецидиви и метастазиране по перитонеума<sup>[3]</sup>. Други автори докладват използването на термохимиотерапия при карцином на яйчника и посочват множеството предимства на методиката<sup>[4]</sup>.

Дефиницията за клинична хипертермия е температура от 41 до 44°C. Високата температура оказва своя ефект върху раковите клетки поради тяхната невъзможност за адаптация, която се наблюдава при здравите тъкани. Активността на Митомидин С се повишава 1.4 пъти при 43°C. Хипертермията инхибира продукцията на нови съдове от тумора (неоангиогенеза). При температура от 43°C цитотоксичността се увеличава 10 пъти без да се повишава токсичността за пациента. Липидно-протеиновата обвивка на клетката увеличава своята пропускливост поради денатурацията на белтъчната си компонента. Това води до повишаване на вътреклетъчното насищане с химиотера-



певтика. Наблюдават се и следните ефекти върху ДНК: директно разрушаване на двойната спирала, нарушение на транскрипцията, намалена репликация и делене на клетката. Високата температура стимулира имунната система, което води до повишена активация на клетките естествени убийци (NK-cells), които таргетираат увредените туморни клетки. Последните излъчват по мембраната си стресови протеини и сами участват в процеса на своето програмирано унищожение – апоптоза.

*Rigatti* пръв прилага термохимиотерапията за лечение на повърхностен уротелен карцином пред 1991 г.<sup>[5]</sup> В последващите години множество мета-анализи се стремят да установят ефективността на термохимиотерапия спрямо конвенционалната и съответните странични ефекти. Докладвани са добри резултати с използване на микровълни за нагряване на инфузията в пикочния мехур, като отговор от лечението е установен при 90.8% от пациентите от общо 44 случая<sup>[6]</sup>. Това води до възобновяване на интереса на уролозите към интравезикалната термохимиотерапия. Постепенно се

увеличава и броят на пациенти, лекувани конкретно с Митомидин С в комбинация с микровълнова хипертермия, като за период от две години честотата на рецидив спада до 24.6% и в нито един случай не е налице прогресия към следващ стадий<sup>[7]</sup>. При пациенти с висок риск от прогресия, лекувани с адювантна термохимиотерапия се докладват също доста обнадеждаващи резултати – при 86.5% от случаите е налице запазване на пикочния мехур в края на 23-месечното проучване<sup>[8]</sup>. Анализ, съпоставящи интравезикалната химиотерапия с Митомидин при висока и при нормална температура за период от десет години отчитат липса на рецидив в съответно 53% и 15% и съхраняване на пикочния мехур в 86 към 79% от случаите<sup>[9]</sup>. От една страна, всички тези данни показват високата ефективност на интравезикалната термохимиотерапия с Митомидин С, но в литературата са налице и сравнителни анализи между хипертермична инфузия с Митомидин С и терапия с БЦЖ при нормална температура, при които не е установена статистически значима разлика в резултатите за

период от двегодишно проследяване<sup>[10]</sup>. Въпреки това интересът към метода не стихва и се появяват доклади, сравняващи ефекта на термохимиотерапията с Митомидин С след неуспешен курс на имунотерапия с БЦЖ. Отговорили към лечение са 58% от пациентите, а след 41 месеца на проследяване, 41% от тях са без данни за рецидив. Тези данни предизвикват златните стандарти в лечението и повдигат въпроса дали термохимиотерапията не е нов обещаващ метод за втора линия на терапия<sup>[11]</sup>.

Съществуват два основни метода за прилагане на интравезикална химиотерапия с висока температура. Първият се нарича хипертермична интравезикална химиотерапия. При този метод химиотерапевтикът се разрежда във физиологичен разтвор и посредством специално устройство, нагряващо разтвора и система от тръби и катетър, се въвежда в пикочния мехур. Инфузията циркулира посредством помпа. Предимствата са: постоянен контрол над температурата на инфузията в пикочния мехур и неутрализиране на въздушния балон. За съжаление, не е възможно измерването на температурата на самата мехурна стена. Друг недостатък на метода е и използването на еднократни сетове при всяка процедура, което може да затрудни финансово пациента особено при необходимост от повече терапии.

Вторият метод се нарича външно-термична зонава термохимиотерапия. При него се извършва инфузия в мехура и течността се загрява посредством микровълни. Тук като основен недостатък се отчита невъзможността от постоянен контрол върху хипертермията и разпределянето на вълните равномерно в цяла-

та течност. Това може да доведе до намалена ефективност в определени зони на мехурната стена<sup>[10]</sup>.

В клиничната практика интравезикалната термохимиотерапия са използвани четири химиотерапевтика – Митомидин С, Пирарубидин, Гемцитабин и Хидроксиметилфлуоридин. Митомидин С е антиметаболитен агент, изолиран от *Streptomyces caespitosus*<sup>[12]</sup>. Той разрушава структурата и функцията на ДНК, инхибира репликацията и унищожава туморните клетки както в пролиферативна, така и във фазата на покой.

Най-честите описани странични ефекти от термохимиотерапията са: цистит, свръхактивен пикочен мехур, хематурия, болка и парене при уриниране, симптоми от долни пикочни пътища, уроинфекции, анорексия, тревожност, безсъние, обрив, фебрилитет, умора, миелосупресия и анормална кръвна биохимия. В общи линии всички те се припокриват с тези на класическата интравезикална химио- или имунотерапия, като множество мета-анализи показват повишена ефективност спрямо рецидивността, без увеличена честота на страничните ефекти. Пациентите понасят добре процедурата, като при преглед на литературата са описани само единични случаи на преждевременно прекратяване на терапията (1.4-3.8%)<sup>[13,14]</sup>. Причините за това най-често са алергична реакция към химиотерапевтика, а при пациентите в напреднала възраст – неудобна позиция по време на процедурата.

Въпреки че все още не е приета като златен стандарт в адювантна терапия при лечението на мускулно-неинвазивния карцином на пикочния мехур, интравезикалната термохимиотерапия показва обе-

щаващи резултати в дългосрочен план, без наличието на значителни странични ефекти и може да се приема като добра терапевтична възможност както при пациенти с първично диагностициран немускулно-инвазивен карцином на пикочния мехур, така и при такива, при които предходните класически методи на адювантна терапия не са постигнали желаните резултати. ■

#### КНИГОПИС:

- Dobrich J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Euro Urol.* (2016) 69:300–10.
- Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, Nishiyama H, Akaza H, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci.* (2013) 104:22–7.
- Zhu L, Xu Y, Shan Y, Zheng R, Wu Z, Ma S. Intraperitoneal perfusion chemotherapy and whole abdominal hyperthermia using external radiofrequency following radical D2 resection for treatment of advanced gastric cancer. *Int J Hyperther.* (2019) 36:403–7.
- Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer.* (2016) 26:661–70.
- Rigatti P, Lev A, Colombo R. Combined intravesical chemotherapy with mitomycin C and local bladder microwave-induced hyperthermia as a preoperative therapy for superficial bladder tumors. A preliminary clinical study. *Euro Urol.* (1991) 20:204–10.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, 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) 21:4270–6. doi: 10.1200/JCO.2003.01.089
- van der Heijden AG, Kiemeny LA, Gofrit ON, Nativ O, Sidi A, Leib Z, et al. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Euro Urol.* (2004) 46:65–71.
- Gofrit ON, Shapiro A, Podes D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology.* (2004) 63:466–71.
- Colombo R, Salonia A, Leib Z et al (2011) Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int* 107(6):912–918
- Zhao Z, Zhao G, Zheng D, Chen S, Li J, Lin S. Clinical analysis of adjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy for treating non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol Nephrol.* (2019) 39:450–3.
- Soria F, Milla P, Fiorito C, Pisano F, Sogni F, Di Marco M, Pagliarulo V, Dosio F, Gontero P. Efficacy and safety of a new device for intravesical thermochemotherapy in non-grade 3 BCG recurrent NMIBC: a phase I-II study. *World J Urol.* 2016 Feb;34(2):189–95. Epub 2015 May 31. PMID: 26026618.
- Serretta V, Scalcio Gesolfo C, Alonge V, Di Maida F, Caruana G. Mitomycin C from birth to adulthood. *Urologia.* (2016) 83(Suppl 2):2–6.
- Geijsen ED, de Reijke TM, Koning CC, Zum Vorde Sive Vording PJ, de la Rosette JJ, Rasch CR, et al. Combining mitomycin C and regional 70 MHz hyperthermia in patients with nonmuscle invasive bladder cancer: a pilot study. *J Urol.* (2015) 194:1202–8.
- Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Euro Urol.* (2011) 60:81–93. [www](#)