

УДК 616.62 – 006.6 – 089.819 – 085.277

АД'ЮВАНТНА ВНУТРІШНЬОМІХУРОВА ХІМІОТЕРАПІЯ ПОВЕРХНЕВОГО УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Ковальчук І.О., Бойко С.О.

Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної хірургії, м. Ужгород

Ключові слова: сечовий міхур, поверхневий уротеліальний рак, ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміотерапія, доксорубіцин

Вступ. Лікування поверхневого уротеліального раку сечового міхура (PCM) – важка, далеко ще не вирішена проблема сучасної онкоурології. Незадовільні результати лікування пов'язані із частим рецидивуванням захворювання, а в деяких випадках і його прогресією.

Суттєві зміни в тактиці лікування даної патології настали після появи нових хіміопрепаратів, які знайшли своє використання в онкоурології. Одним із різновидів хіміотерапії РСМ є внутрішньоміхурова, яка набула широкого використання при поверхневому уротеліальному РСМ як самостійний метод лікування і як ад'ювантна хіміотерапія після трансуретральної резекції пухлини [1, 2].

Внутрішньоміхурова хіміотерапія має свої особливості в порівнянні з іншими видами хіміотерапії. Вибір хіміопрепарату базується на таких його властивостях як цілеспрямований вплив на саму пухлину, так і на змінений мікроскопічно та на молекулярно-генетичному рівні уротелій сечового міхура. Даним вимогам відповідає адріаміцин та його деривати, одним з яких є доксорубіцин.

Доксорубіцин – це протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду. Механізм його дії пов'язаний з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот,

внаслідок здатності доксорубіцину до вбудовування в подвійну спіраль ДНК, а також до розщеплення ДНК, пов'язаного з утворенням вільних радикалів. В дії на фази клітинного циклу препарат неспецифічний.

При ендовезикальному введенні адріаміцин (доксорубіцин) лише у незначній кількості може потрапляти у кров. Препарат добре фіксується пухлиною і зміненою слизовою оболонкою сечового міхура, що робить його ідеальним засобом для лікування і профілактики поверхневого уротеліального РСМ. Адріаміцин і його деривати ефективні як в абляції папілярних пухлин і TIS, так і в профілактиці рецидивів [5].

Метою дослідження є оцінка результатів лікування поверхневого уротеліального раку сечового міхура з використанням ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином.

Матеріали та методи дослідження. В дослідження було включено 25 хворих з вперше діагностованою пухлиною сечового міхура, серед яких у 4 було верифіковано уротеліальну папілому, а у 21 – уротеліальний рак сечового міхура в стадії T1.

Усі хворі знаходилися на лікуванні в урологічному відділенні ОКЛ м. Ужгорода. Схема комбінованого лікування передбачала ендовезикальне або

трансвезикальне видалення пухлини з наступним внутрішньоміхуровим введенням доксорубіцину.

В своїй практиці ми використовували доксорубіцин фірми "Ебеве" (Австрія). Доксорубіцин вводили в сечовий міхур на 10-14 день після операції за наступною схемою: 50 мг препарату розчиняли у 50 мл дистильованої води і отриманим розчином інстилювали сечовий міхур 1 раз на тиждень протягом 1 місяця, потім 1 раз на місяць протягом 11 місяців до сумарної дози 750 мг, або до виникнення рецидиву. Препарат утримувався у сечовому міхурі 60-90 хв з періодичною зміною положення тіла у всіх площинах. Усі пацієнти знаходились під динамічним наглядом до 3 років під час якого виконувались загальні аналізи крові та сечі, контрольні цистоскопії та ультразвукове дослідження сечового міхура.

Результати досліджень та їх обговорення. Повний профілактичний курс внутрішньоміхурової хіміотерапії доксорубіцином (сумарна доза 750 мг) отримали 22 хворі, тоді як у 3 осіб лікування було припинено із-за виникнення рецидивів, прогресії.

Під час інстиляції доксорубіцину ми не спостерігали загальнотоксичної реакції.

Ускладнення носили місцевий характер у вигляді лікарського циститу, який у 2 (8%) хворих був легкого ступеню і у 2 (8%) – середнього ступеню. Тяжкий ступінь лікарського циститу не зустрічався при використанні препарату за наведеною схемою. Таким чином, місцеві ускладнення мали місце у 16% лікованих, але легкий та середній ступінь прояву не вимагав припинення профілактичного курсу хіміотерапії.

Усі хворі знаходилися під спостереженням до 3 років. За час спостереження рецидиви виникли у 4(19%) із 21 пацієнта з поверхневим уротеліальним раком (T1) і у 1 (25%) із 4 хворих з уротеліальною папіломою.

На протязі першого року рецидиви виникли при раці у 2 (9,5%) пацієнтів, при папіломі у 1 (25%), що не дало змогу закінчити повний профілактичний курс доксорубіцину.

На другому році рецидиви виникли у 1 (4,8%) і на третьому році у 1 (4,8%) хворих раком сечового міхура, які пройшли повний курс післяопераційної внутрішньоміхурової хіміотерапії.

Рецидив поверхневого уротеліального РСМ спостерігався у середньому через 31 місяць, три – річне виживання склало 95,2%. Помер 1 (4,8%) хворий із стадією T1G3. Причиною смерті була прогресія та метастазування захворювання у віддалені лімфатичні вузли, які розвинулися на протязі першого року.

Рецидиви папіломи спостерігалися в середньому через 29 місяців, трирічне виживання склало 100%.

Рандомізоване дослідження ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії доксорубіцином в разовій дозі 50 мг показали його ефективність при ранньому початку інстиляції після резекції пухлини, а також при тривалому лікуванні на протязі 12 місяців [3]. Лікування своїх пацієнтів ми намагалися розпочати також якомога раніше після оперативного втручання,

але так як більшість оперативних втручань виконувались нами на відкритому сечовому міхурі, то ми могли розпочинати інстиляції не раніше 10-14 дня, коли сформується рубець, щоб уникнути потраплення доксорубіцину в кров через зяючі кровоносні судини.

В іншому рандомізованому дослідженні на великій кількості пацієнтів (443) вивчався вплив внутрішньоміхурової ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином на попередження виникнення рецидивів, прогресії та на виживання. Дослідження показало, що безрецидивний період при використанні доксорубіцину був набагато триваліший, ніж у тих випадках коли виконувалася лише трансуретральна резекція ($p < 0,001$), тоді як не було відмічено суттєвого впливу на попередження прогресії та виживання [5].

Своїх пацієнтів ми спостерігали 3 роки і тому остаточно говорити про вплив на прогресію чи на темпи виживання не зовсім об'єктивно. Хоча, за цей короткий час спостереження, ми відмітили ефективність доксорубіцину в попередженні рецидивів (81%), але в той же час ми мали в одному випадку із 25 прогресію хвороби з віддаленими метастазами у лімфатичні вузли і як результат – смерть цього пацієнта на першому році.

Отримані нами результати безрецидивного періоду подібні до результатів отриманих Ето Н. та співавт. [4], але вони проводили інстиляції 2 рази в тиждень на протязі 4 тижнів, а потім 1 раз в місяць на протязі 11 місяців в разовій дозі 30 мг. Це вказує на те, що разова доза суттєво не впливає на результати лікування, але сам профілактичний курс інстиляцій має проводитися на протязі року.

Тривалий курс ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії доксорубіцином, епірубіцином і мітоміцином застосовували в лікуванні пацієнтів з первинним уротеліальним РСМ стадії T1 і T1 G3 Serretta та співавт. [6]. Середній безрецидивний період становив 52 місяці, на протязі цього періоду 5 (10%) із 50 пацієнтів померли. У 3 (6%) хворих вони спостерігали віддалені метастази, які в середньому виникли через 23 місяці після початку лікування.

Таким чином, дане дослідження ще раз підкреслює ефективність ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії доксорубіцином в забезпеченні тривалого безрецидивного періоду.

Комбіноване лікування поверхневого уротеліального РСМ дозволяє безпосередньо видалити макроскопічно видимий осередок і вплинути на візуально невидимі під час операції вогнища ураження слизової оболонки сечового міхура, а також зберегти функціонуючим сечовий міхур. Не дивлячись на появу нових хіміопрепаратів, які використовуються для інстиляції сечового міхура, використання доксорубіцину залишається актуальним при профілактиці рецидивів поверхневого РСМ.

Висновки. Ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміотерапія доксорубіцином є ефективним засобом забезпечення тривалого безрецидивного періоду при лікуванні первинного поверхневого уротеліального раку сечового міхура.

ЛІТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Романов В.А., Бурназ А.О. Внутрипузырная химиотерапия поверхностных опухолей мочевого пузыря // Урол. и нефрол. – 1992. – №4 – 6. – С.13-15.
2. Badalament R.A., Farah R.N. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. – Semin.Surg.Oncol. – 1997, Sep. – Vol.13, №5. – P.335-341.
3. Bouffouix C., Kurth K. H., Bono A. et al. Inravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillation and long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group // J. Urol. – 1995, Mar. – Vol. 153, №3, Pt. 2. – P. 934-941.
4. Eto H., Oka Y., Ueno K. et all. Comparison of the prophylactic usefulness of epirubicin and doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer by intravesical instillation: a multicenter randomized trial. Kobe University Urological Oncology Group // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1994. – Vol. 35. – P. 46-51.
5. Kurth K., Tunn U., Ay R. Et all. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone // J. Urol. – 1997, Aug. – Vol. 158, №2. – P. 378-384.
6. Serretta V., Piazza S., Pavone C. et all. Results of conservative treatment (Transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy) in patients with primary T1, G3 transitional cell carcinoma of the bladder // Urol. – 1996, May. – Vol. 47, №5. – P. 647-651.

SUMMARY

ADJUVANT INTRAVESICAL CHEMOTHERAPY FOR SUPERFICIAL UROTHELIAL BLADDER CANCER

Kovalchuk I.O., Boyko S.O.

A total of 25 patients with primary Ta and T1 superficial urothelial bladder cancer were included in the trial. All patients were treated by transurethral resection or resection plus adjuvant intravesical chemotherapy of doxorubicin at 50 mg/50 ml sterile water once a week for 4 weeks and then once monthly for 11 months. The recurrent lesions at 3 years were of stage T1 in 4 of 21 patients (19%) and of stage Ta in 1 of 4 patients (25%). The mean interval between treatment and first recurrence was 31 months. One patient developed distant metastases after treatment and died of bladder cancer with follow-up 12 months. These results suggest that doxorubicin is a useful drug for intravesical instillation chemotherapy in the prophylactic treatment of superficial urothelial bladder cancer.

Key words: bladder, superficial urothelial cancer, adjuvant intravesical chemotherapy, doxorubicin