

ЗАСТОСУВАННЯ ЛОКАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВИХ ФОРМ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

С.М. Пасічник^{1,2}, М.В. Босак¹, О.М. Артищук², Ю.Б. Борис¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра урології ФПДО (зав. - проф. Ю. Б. Борис)

² Львівська обласна клінічна лікарня (головний лікар - М.М. Гичка)

Реферат

Мета роботи - вивчення ефективності комплексного лікування поверхневих форм раку сечового міхура при застосуванні доксорубіцину у різних схемах ад'ювантної локальної хіміотерапії.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати комплексного лікування ПФ РСМ у 352 пацієнтів. У всіх хворих була виявлена первинна пухлина сечового міхура та встановлена клінічна стадія ТА - І G1 - 3. Всім пацієнтам було проведено ендокірургічне видалення пухлини сечового міхура. Для проведення ад'ювантної локальної хіміотерапії застосовувався препарат доксорубіцин в дозуванні 50 мг. Всі пацієнти умовно були розділені на III групи дослідження: До І групи увійшло 124 пацієнти, яким було проведено ендовезикальні інстиляції 50 мг доксорубіцину, розчиненого у 30 мл 0,9% розчину NaCl в післяопераційному періоді. До групи II було включено 182 хворих, котрим проводилися ендовезикальні інстиляції в післяопераційному періоді такого складу: 50 мг доксорубіцину, 4 мл 70% розчину діметилсульфоксиду та 26 мл 0,9% розчину NaCl. Введення проводилися за тією ж схемою, що і в групі I. Контрольна група налічувала 36 пацієнтів, цим хворим було застосовано тільки ендокірургічна резекція пухлини сечового міхура.

Результати й обговорення

Аналізуючи результати проведеного дослідження, ми виявили, що протягом першого року спостереження локальне рецидивування за показником Т у І групі становило 10 (8,06%) хворих, у II групі цей показник становив 9 (4,94%) хворих і у III групі 9 (25%) хворих. Протягом 3 р. спостереження показник локального рецидивування у пацієнтів І групи становив 28 (22,5%) хворих, у пацієнтів II групи рецидивування за показником Т спостерігали у 26 (14,3%) хворих, у пацієнтів III групи цей показник становив 19 (52,8%) хворих. Провівши аналіз протягом першого року спостереження, за показником G ми виявили, що у I та II групах дослідження зміна ступеню злоякісності процесу не було, у пацієнтів III групи було відмічено зміну показника G2 на G3 у одного хворого, що відповідно становило 2,7%. Протягом 3 р. спостереження зміна злоякісності процесу спостерігали у 2 (1,61%) хворих І групи, у 1 (0,54%) хворого II групи та, відповідно, у 2 (5,5%) хворих III групи.

Висновок

Встановлено, що застосування внутрішньоміхурового введення хіміотерапевтичних препаратів після ендокірургічного лікування поверхневих пухлин сечового міхура дозволяє на 30,3% знизити ризик локального рецидиву-

вання пухлинного процесу за показником Т, та на 3,89% зменшити ймовірність наростання за показником G пухлини у порівнянні із пацієнтами, яким було проведено ендокірургічне лікування без застосування ад'ювантної локальної хіміотерапії. Проведення ад'ювантної локальної хіміотерапії препаратами доксорубіцин у комбінації із діметилсульфоксидом є ефективнішим, в порівнянні із введенням лише доксорубіцину. Застосування такої комбінації лікарських препаратів дозволяє на 8,2 % знизити ризик локального рецидивування пухлинного процесу за показником Т, та на 1,07% зменшити ймовірність наростання за показником G пухлини у порівнянні із пацієнтами, яким було проведено ендокірургічне лікування зі застосування ад'ювантної локальної хіміотерапії лише препаратом доксорубіцин.

Ключові слова: рак сечового міхура, трансуретральна резекція пухлин сечового міхура, поверхневі форми раку сечового міхура, ад'ювантна локальна хіміотерапія, доксорубіцин, діметилсульфоксид

Abstract

LOCAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL FORMS OF BLADDER CANCER

S.M. PASICHNYK^{1,2}, M.V. BOSAK¹, O.M. ARTISHTHUK²,
Yu.B. BORYS¹

¹ The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

² Regional Hospital in Lviv

Aim: To study the effectiveness of integrated treatment of superficial bladder cancer (PF RSM) using doxorubicin as adjuvant local chemotherapy.

Methods: The results of treatment of superficial bladder cancer were examined in 352 patients. All patients were identified as having a primary bladder tumor and staged clinically (T, G). All patients underwent endosurgical treatment to remove the bladder tumors. For adjuvant local chemotherapy, doxorubicin 50 mg was used. All patients were arbitrarily divided into 3 groups: Group I included 124 patients who received endovesical instillation of 50 mg of doxorubicin dissolved in 30 ml 0.9% NaCl solution in the postoperative period; Group II included 182 patients who received postoperative endovesical installations of 50 mg of doxorubicin, 4 ml 70% solution and 26 ml dimeksyd, 0.9% solution of NaCl; Group 3, the control group, included 36 patients who underwent endosurgical bladder tumor resection alone.

Results: After one year of follow-up, local relapse (T stage) was seen in 10 patients (8.06%) in Group I, 9 patients

(4.94%) in Group II, and 9 patients (25%) in Group III. After 3 years of follow-up, local relapse was seen in 28 patients (22.5%) in Group I, 26 patients (14.3%) in Group II, and 19 patients (52.8%) in Group III. After one year of follow-up, no change in G stage was observed in Groups I and II, while one patient (2.7%) in Group III progressed from G2 to G3. After three years of follow-up, changes were seen in 2 patients (1.61%) in Group I, 1 patient (0.54%) in Group II, and 2 patients (5.5%) in Group III.

Conclusions: Endovesical instillation of chemotherapy drugs after endosurgical treatment of superficial bladder tumors decreased the risk of local tumor relapse by 30.3%, with a 3.89% lower probability of progression in terms of G stage compared with patients who underwent treatment without adjuvant chemotherapy. Combined adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dimeksyd is more effective than doxorubicin alone. Combination therapy decreased the risk of local tumor relapse by 8.2%, with a 1.07% lower probability of progression in terms of G stage than in patients undergoing endosurgical treatment with doxorubicin adjuvant chemotherapy alone.

Key words: urinary bladder cancer, transurethral resection of urinary bladder tumour, superficial forms of urinary bladder cancer, adjuvant chemotherapy, doxorubicin, dimeksyd

Вступ

Частота виявлення раку сечового міхура (PCM) становить 4% всієї онкологічної патології та посідає п'яте місце після пухлин легень, шлунку, стравоходу та гортані [3, 4]. У комплексному лікуванні поверхневих форм PCM застосування локальної імуні- та хіміотерапії є наступним етапом, після трансуретральної резекції (ТУР) пухлин сечового міхура [6, 3, 5, 8].

Найчастіше застосовують ад'ювантну внутрішньоміхурову хіміотерапію. Основною метою при застосування ад'ювантної локальної хіміотерапії (АЛХТ) є профілактика рецидиву захворювання, оскільки дозволяє створити велику концентрацію лікарського середника, який діє безпосередньо на пухлину. Місцеве застосування хіміопрепарату дозволяє мінімізувати всмоктування препарату у загальний кровоплин та значно знизити токсичний вплив на організм загалом. Поглинання хімічного препарату раковими клітинами є значно вищим ніж його дія на гістологічно не змінену поверхню сечового міхура (СМ). На сьогодні існують різноманітні схеми проведення АЛХТ із застосуванням доксорубіцину, циклофосфану, мітоміцину С [1, 2, 4, 9] та інших протипухлинних препаратів, проте за джерелами літератури ці схеми мають свої особливості та по різному впливають на час та ступінь

рецидивування пухлинного процесу [7].

Також є багато схем застосування АЛХТ у лікуванні поверхневих форм раку сечового міхура (ПФ РСМ) [2, 4, 7].

Мета дослідження - вивчення ефективності комплексного лікування ПФ РСМ, при застосуванні доксорубіцину у різних схемах АЛХТ.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати комплексного лікування поверхневих форм РСМ у 352 пацієнтів. У всіх хворих виявлено первинну пухлину сечового міхура та встановлено клінічну стадію $T_{A-1}G_{1-3}$. Усім пацієнтам проведено ендокірургічне (ТУР) видалення пухлини сечового міхура. Для проведення ад'ювантної локальної хіміотерапії стосували препарат доксорубіцин у дозуванні 50 мг. (5 фл. по 10 мг.). Усім хворим після проведення ТУР - пухлини с/м, кожних три місяці, протягом одного року та у наступному щорічно, проводили контрольну цистоскопію (монофокальний ріст, відсутність рецидиву). Хворим з мультифокальним ростом пухлини та наявним рецидивом протягом першого року спостереження з метою виключення або виявлення повторного рецидиву пухлини, повторні цистоскопії проводились кожні три місяці. Усіх пацієнтів поділено на III групи дослідження. До I групи увійшло 124 пацієнти, яким було проведено ендовезикальні інстиляції 50 мг доксорубіцину, розчиненого у 30 мл 0,9% розчину NaCl. Курс лікування: перше введення протягом перших шести годин після операції, потім щодня протягом трьох днів. Далі - одне введення один раз на тиждень на протязі чотирьох тижнів, потім - одне внутрішньоміхурове введення препарату один раз на місяць на протязі чотирьох місяців. До групи II було включено 182 хворих, котрим проводилися ендовезикальні інстиляції такого складу: 50 мг доксорубіцину, 4 мл 70% розчину діметилсульфоксиду та 26 мл 0,9% розчину NaCl. Введення проводилися за тією ж схемою, що й у групі I. Контрольна група налічувала 36 пацієнтів, цим хворим було застосовано тільки ендокірургічна резекція пухлини сечового міхура.

Оцінку результатів лікування проводили у період від 2001 до 2006 рр. Середній вік пацієнтів при цьому становив - $57,21 \pm 2,23$ р. Період оцінки результатів лікування 3 міс., та 1 рік від моменту проведеного первинного ТУР пухлини сечового міхура.

Таблиця 1

Локальна рецидивування процесу після проведеного комплексного лікування пухлини сечового міхура на стадіях ($T_A T_1 G_1 - G_3$) за показником T

Локальне рецидивування процесу через 3 місяці після проведеного ТУР		
*I – гр. (n – 124)	*II – гр. (n – 182)	III – гр. (n – 36)
10 (8,06%)	9 (4,94%)	9 (25%)
Локальне рецидивування процесу через 1 рік після проведеного ТУР		
28 (22,5%)	26 (14,3%)	19 (52,8%)

* - відсутність протипоказів для проведення ад'ювантної хіміотерапії

Таблиця 2

Прогресія процесу після проведеного комплексного лікування пухлини сечового міхура на стадіях ($T_A T_1 G_1 - G_3$) за показником G

Локальне рецидивування процесу через 3 місяці після проведеного ТУР		
*I – гр. (n – 124)	*II – гр. (n – 182)	III – гр. (n – 36)
0 (0%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Локальне рецидивування процесу через 1 рік після проведеного ТУР		
2 (1,61%)	1 (0,54%)	2 (5,5%)

* - відсутність протипоказів для проведення ад'ювантної хіміотерапії

Критерії ефективності лікування: локальне рецидивування за показником (T) та прогресія процесу за показником (G) протягом періоду спостереження.

Результати й обговорення

Аналізуючи результати проведеного дослідження, ми виявили (табл. 1), що протягом першого року спостереження локальне рецидивування за показником T у I групі становило 10 (8,06%) пацієнтів, у хворих II групи цей показник становив 9 (4,94%) хворих і рецидивування протягом першого року спостереження у пацієнтів III групи, відповідно, спостерігали у 9 (25%) хворих.

Протягом трьох років спостереження показник локального рецидивування у пацієнтів I групи становив 28 (22,5%) хворих, у пацієнтів II групи рецидивування за показником T спостерігали у 26 (14,3%) хворих, у пацієнтів III групи цей показник був (52,8%), відповідно 19 хворих.

Провівши аналіз протягом першого року спостереження (табл. 2), за показником G ми виявили, що у I та II групах дослідження не було зміни ступеню злоскісності процесу. У пацієнтів III групи було відмічено зміну показника G_2 на G_3 у 1 (2,7%) хворого.

Протягом трьох років спостереження зміну злоскісності процесу спостерігали у 2 (1,61%) хворих I групи, у 1 (0,54%) хворого II групи та 2 (5,5%) хворих III групи.

Висновки

1. Застосування внутрішньоміхурового введення

хіміотерапевтичних препаратів після ендоскопічного лікування поверхневих пухлин сечового міхура дозволяє на 30,3% знизити ризик локального рецидивування пухлинного процесу за показником T , та на 3,89% зменшити ймовірність наростання за показником G пухлини у порівнянні із пацієнтами, яким було проведено ендоскопічне лікування без застосування АЛХТ.

2. Проведення АЛХТ препаратами доксорубіцин у комбінації із дімексидом є ефективнішим, у порівнянні із введенням лише доксорубіцину. Застосування такої комбінації лікарських препаратів дозволяє на 8,2 % знизити ризик локального рецидивування пухлинного процесу за показником T , та на 1,07% зменшити ймовірність наростання за показником G пухлини у порівнянні із пацієнтами, яким було проведено ендоскопічне лікування зі застосування АЛХТ лише препаратом доксорубіцин.

Література

1. Брыков В.И., Терещенко Н.К., Коршунов Н.П. и др. Оптимизация трансуретральной резекции (ТУР) опухолей мочевого пузыря // В кн.: Актуальные проблемы детской урологии. - Харьков, 2000. ст. 329
2. Возіанов С.О., Шуляк О.В., Федорук О.С. Трансуретральна резекція в лікуванні пухлин сечового міхура // Львів - 2006 116 с. 88-90.
3. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Кан Я.Д. и др. Применение трансуретральной резекции в лечении опухолей мочевого пузыря на стадии pT2a / В кн.: Рак мочевого пузыря // Матер. 4 Всеросс. конф. - М., 2001 - С 122-123
4. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря // Вердана. Москва 2001, с. 86-89
5. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря.

- / Харьков - 2002. Факт. 278 с. 236-238
6. Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E., editors. Clinical oncology 2000 //, New York, Churchill Livingston p. 23-24.
 7. Baniel J., Grauss D., Engelstein D., Sella A. Intravesical BCG treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of bladder // Urology. - 1998. - V. 52. - P. 783
 8. Lamm D. L., Blumenstein B. A., Crissman J. D. et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent TA, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder : a randomized SWOG group study // J. Urol. 2000. - V. 163. P. 1124.
 9. Perry M.C., editor The Chemotherapy Source Book, Baltimore: Willams and Wikins, 1982, p. 131.