

Моніторинг запобігання рецидиву поверхневого раку сечового міхура

Р.В. Савчук, Д.О. Жуковський, Ф.І. Костєв, М.В. Шостак
Одеський національний медичний університет

Рак сечового міхура (РСМ) залишається актуальною проблемою у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності та смертності.

Мета дослідження: вивчення ефективності та результатів ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії у пацієнтів з м'язово-неінвазивним РСМ.

Матеріали та методи. У ретроспективне дослідження включені 86 пацієнтів віком від 21 до 86 років, тривалість спостереження – від 5 до 60 міс. Пацієнти перенесли трансуретральну резекцію (ТУР) новоутворення сечового міхура (СМ) з наступною внутрішньоміхуровою хіміотерапією: доксорубіцин вводили 44 (51,2%) пацієнтам дозою 50 мг з експозицією 1 год 1 раз на тиждень протягом 5 тиж; мітоміцин – 32 (37,2%) пацієнтам дозою 40 мг з експозицією 1 год на тиждень протягом 5 тиж; у 10 (11,6%) випадках застосували вакцину БЦЖ 1 раз на тиждень протягом 6 тиж.

Результати. Випадки рецидивів відзначені в усіх групах хворих і сумарно становили 11,6%. Відсоток рецидиву після проведення інстиляції доксорубіцином – 6 (13,6%) випадків, після введення мітоміцину – 3 (9,3%) рецидиви ($p < 0,05$), після введенням БЦЖ – 1 пацієнт.

Заключення. «Золотим» стандартом у лікуванні м'язово-неінвазивного РСМ, на нашу думку, є ТУР СМ, що дозволяє малотравматично і радикально видалити пухлину. Проведення внутрішньоміхурової хіміотерапії одразу після проведення ТУР новоутворення вірогідно знижує ризик прогресування пухлинного процесу. Доведено достовірне збільшення безрецидивного періоду та виживаності пацієнтів у групі хворих, які одержували ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію мітоміцином, порівняно з пацієнтами, що лікувалися доксорубіцином.

Ключові слова: рак сечового міхура, ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміотерапія, доксорубіцин, мітоміцин.

Рак сечового міхура (РСМ) залишається актуальною проблемою у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності та смертності. В Україні щороку реєструють майже 5 тис. нових випадків і 2,3 тис. смертей від даної патології [1]. Близько 90% пухлин сечового міхура (СМ) представлені уротеліальною карциномою, яку також називають перехідно-клітинним раком [2].

Слід зазначити, що в європейських країнах 70–80% усіх діагностованих пухлин – без інвазії в м'язовий шар [3], при яких практично не зустрічаються регіонарні та віддалені метастази [4]. Для лікування таких пухлин може бути достатньо місцевого впливу, хоча деякі зарубіжні дослідження вказують на відсутність впливу внутрішньоміхурової хіміотерапії на зниження прогресії м'язово-неінвазивного РСМ [7, 8]. До поверхневого РСМ належать пухлини T_a, T₁, T_{is}, основним хірургічним лікуванням яких є трансуретральна резекція (ТУР) з наступною внутрішньоміхуровою ад'ювантною хіміотерапією. М'язово-неінвазивні новоутворення СМ за даними різних авторів – це велика гетерогенна група пухлин з високим (від 10% до 60%) ризиком прогресування м'язової інвазії [5]. Значний відсоток рецидивів і прогресії захворювання пов'язаний з імплантацією пухлинних клітин під час

операції, з дифузним характером неопластичного процесу і наявністю вогнищ *Cancer in situ*.

Для зниження ризику рецидиву й прогресії м'язово-неінвазивного РСМ усім хворим після оперативного лікування сьогодні проводиться ад'ювантна внутрішньоміхурова хіміо- та імунотерапія. Хіміотерапію як метод, що дозволяє значною мірою поліпшити результати оперативного лікування, почали широко застосовувати протягом останніх двох десятиліть. Варіанти проведення хіміотерапії розрізняються залежно від стадій захворювання, лікарі застосовують відповідні разові дози і схеми лікування.

Мета дослідження: вивчити ефективність і результати ад'ювантної внутрішньоміхурової хіміотерапії пацієнтів з м'язово-неінвазивним РСМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ретроспективне дослідження були включені 86 пацієнтів віком від 21 до 86 років (середній вік – 65,0±14,3 року). Тривалість спостереження – від 5 міс до 60 міс (у середньому 28,4 міс). Пацієнти перенесли ТУР новоутворення СМ з наступною внутрішньоміхуровою хіміотерапією на клінічній базі кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету (відділення урології № 1 і № 2 КУ «Міська клінічна лікарня № 10» м. Одеси) у період з 2010 по 2015 рр.

Пацієнтів стандартно класифікували за системою TNM, запропонованою у 2002 р. Міжнародним протираковим товариством (6-те видання з доповненням у 2009 р.), яка чітко пояснює ступінь поширення пухлинного процесу. Ступінь анаплазії визначали за класифікацією ВООЗ 1979 р. Відповідно до сучасних уявлень лікування поверхневих новоутворень СМ має включати: видалення пухлини, профілактику рецидивів і запобігання прогресії пухлини. Лікування пацієнтів проводили згідно з протоколами клінічних рекомендацій з онкоурологічних захворювань [6]. При підозрі на прогресування пухлини або відсутність у резектованому матеріалі м'язового шару повторно виконували ТУР через 3–6 тиж, контрольні цистоскопії з біопсією рубця проводили двічі протягом першого року, двічі протягом другого року, а потім – один раз на рік. Критерієм виключення з дослідження були пацієнти з м'язово-інвазивними новоутвореннями СМ і непереносимістю внутрішньоміхурової хіміотерапії.

Статистичне оброблення експериментальних і клінічних досліджень та їхнє графічне зображення виконані за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Excel 2014. Порівняння альтернативних показників (у відсотках) проводили за t-критерієм Стьюдента. У всіх випадках порівняння результати розбіжностей вважали статистично достовірними при імовірності помилки менше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні брали участь 58 (67,4%) чоловіків і 28 (32,6%) жінок. Основною групою пацієнтів були хворі зі стадією T₁ – 82 (95,3%); група T_a була представлена 3 (3,5%) пацієнтами, а комбінація T₁ і T_{is} була виявлена в 1 (1,2%) хворого (мал. 1).

У структурі загальної кількості пухлин домінували помірnodиференційовані новоутворення, які діагностували у 61 (71%) пацієнта, високodиференційовані – у 20 (22,3%) хворих, а низькодиференційовані – у 5 (5,7%) пацієнтів (мал. 2).

У більшості пацієнтів верифіковано одне новоутворення, що спостерігали в групі дослідження у 76 (88,4%) пацієнтів, два новоутворення було у 6 (7%) хворих, а більше двох пухлин – у 4 (4,6%) пацієнтів (мал. 3).

Розмір новоутворень також коливався, але у своїй більшості становив до 2 см – у 67 (78%) пацієнтів, від 2 см до 4 см – у 16 (18,6%) хворих, більше 4 см – у 3 (3,4%) пацієнтів. Слід зазначити, що найбільше м'язово-неінвазивне новоутворення становило 6,2 см у найбільшому розмірі, розташовуючись на основі 2,6 см.

Усі пацієнти в післяопераційний період одержували внутрішньоміхурову ад'ювантну хіміотерапію й імунотерапію за рекомендованими схемами. Доксорубіцин використовували найчастіше – 44 (51,2%) пацієнти відразу після виконання ТУР новоутворення дозою 50 мг з експозицією 1 год 1 раз на тиждень протягом 5 тиж. Мітоміцин вводили у 32 (37,2%) випадках дозою 40 мг з експозицією 1 год 1 раз на тиждень протягом 5 тиж. БЦЖ вакцину, що містить живі мікобактерії БЦЖ (*Mycobacterium bovis*, штам RIVM (2–8)·10⁸ клітин) застосовували в 10 (11,6%) випадках 1 раз на тиждень протягом 6 тиж.

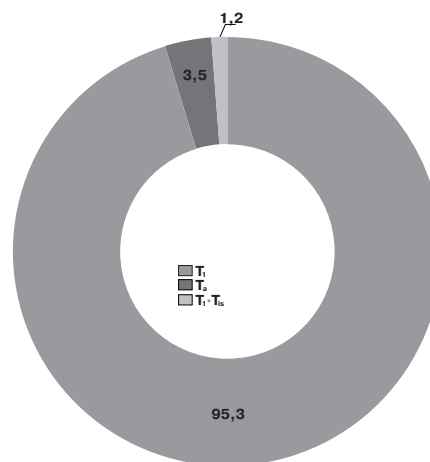
Випадки рецидивів відзначені у всіх групах хворих і сумарно становили 11,6% від загальної кількості пацієнтів, яким проводили інстиляцію. Відсоток рецидиву був вище в групі пацієнтів, яким проводили інстиляцію доксорубіцином – 6 (13,6%) випадків, на відміну від групи після введення мітоміцину, де було відзначено 3 (9,3%) рецидиви ($p < 0,05$), а в групі із введенням БЦЖ – 1 пацієнт.

Часовий діапазон виникнення рецидиву пухлини після хіміотерапії в середньому становив 21,3 міс (3–28 міс). Рецидив раніше виникав у пацієнтів, які одержували інстиляції доксорубіцину. Через малу кількість пацієнтів у групі й невірогідність показників серед пацієнтів, які одержували БЦЖ, результати не оцінювали. У групі пацієнтів з рецидивом пухлини СМ превалювали помірnodиференційовані новоутворення – 8 хворих, а низькодиференційована карцинома рецидивувала у 2 випадках. Але подальша прогресія з глибокою м'язовою інвазією і наступною радикальною цистектомією з ілеоцистопластиком була виконана саме у хворих з низькодиференційованими пухлинами, що свідчить про більш пильну увагу до даної групи хворих. Розбіжностей в онкоспецифічній виживаності між групами, що одержували доксорубіцин і мітоміцин, не виявлено. Слід зазначити, що ефективність хіміотерапії була вище у хворих з уперше встановленим діагнозом.

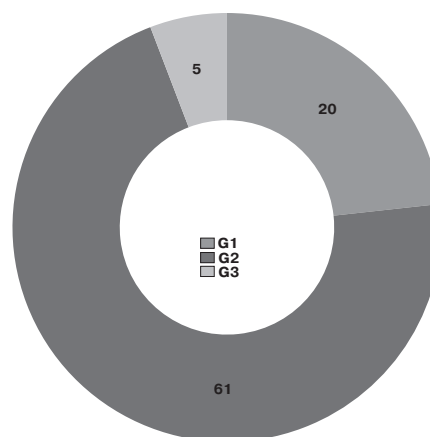
Ускладнення були відзначені в 3 випадках використання доксорубіцину у вигляді іритативної симптоматики, що не потребувала скасування хіміотерапії. В 1 випадку при не розпізній вчасно умовній перфорації місця резекції новоутворення після введення мітоміцину розвинувся дефект стінки СМ, який потребував утримання уретрального дренажу до 4 тиж.

ВИСНОВКИ

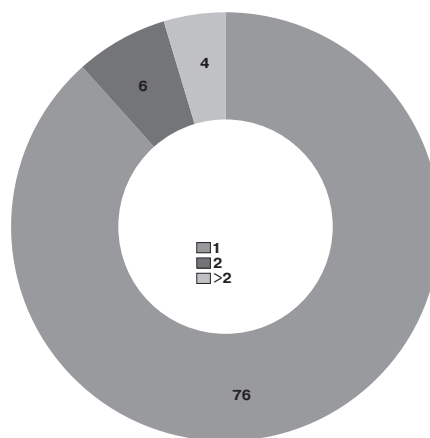
«Золотим» стандартом у лікуванні м'язово-неінвазивного раку сечового міхура, на нашу думку, є трансуретральна резекція сечового міхура, що дозволяє малотравматично і радикально видалити пухлину. Але, незважаючи на переваги трансуретральної резекції (ТУР), серед хірургічних методів адекватна профілактика рецидивів новоутворень більш ефективна під час проведення внутрішньоміхурової ад'ювантної хіміотерапії.



Мал. 1. Стадія пухлинного процесу у хворих клінічної групи, %



Мал. 2. Розподіл кількості пацієнтів за ступенем гістологічної диференціації пухлини



Мал. 3. Кількість осередків пухлинного ураження в одного пацієнта

Проведення внутрішньоміхурової хіміотерапії відразу після проведення ТУР новоутворення вірогідно знижує ризик прогресування пухлинного процесу. Доведено достовірне збільшення безрецидивного періоду, зростання виживаності пацієнтів у групі хворих, які одержували ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію мітоміцином, порівняно з пацієнтами, що лікувалися доксорубіцином.

Мониторинг предупреждения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря

Р.В. Савчук, Д.А. Жуковский, Ф.И. Костев, М.В. Шостак

Рак мочевого пузыря (РМП) остается актуальной проблемой в связи с неуклонным ростом заболеваемости и смертности.

Цель исследования: изучение эффективности и результатов адьювантной внутрипузырной химиотерапии у пациентов с мышечно-неинвазивным РМП.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 86 пациентов в возрасте от 21 до 86 лет, длительность наблюдения составила от 5 до 60 мес. Пациенты перенесли трансуретральную резекцию (ТУР) новообразования мочевого пузыря (МП) с последующей внутрипузырной химиотерапией: доксорубицин вводили 44 (51,2%) пациентам с экспозицией 1 ч по 50 мг 1 раз в неделю в течение 5 нед; митомицин – 32 (37,2%) пациентам в дозе 40 мг с экспозицией 1 ч в неделю в течение 5 нед; в 10 (11,6%) случаях применяли вакцину БЦЖ 1 раз в неделю в течение 6 нед.

Результаты. Случаи рецидивов отмечены во всех группах больных и составили 11,6%. Процент рецидива после проведения инстилляции доксорубицином – 6 (13,6%) случаев, после введения митомицина – 3 (9,3%) рецидива ($p < 0,05$), после введения БЦЖ – 1 пациент.

Заключение. «Золотым» стандартом в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря по нашему мнению также является ТУР МП, что малотравматично и позволяет радикально удалить опухоль. Проведение внутрипузырной химиотерапии сразу после проведения ТУР новообразования достоверно снижает риск развития прогрессии опухолевого процесса.

Доказано достоверное улучшение безрецидивного периода и выживаемости пациентов в группе больных, получавших адьювантную внутрипузырную терапию митомицином, по сравнению с пациентами, лечившихся доксорубицином.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, адьювантная внутрипузырная химиотерапия, доксорубицин, митомицин.

Prevention and monitoring of superficial bladder TCC recurrences

R. V. Savchuk, D. A. Zhukovskij, F. I. Kostyev, M. V. Shostak

Bladder cancer is still a topical problem because of constant growth of its incidence and mortality rates.

The objective. An aim of our investigation was a study of the efficacy and results of adjuvant intravesical chemotherapy in patients suffering on non-muscle invasive bladder TCC.

Materials and methods. 86 Bladder TCC patients were included in a retrospective study; duration of observation had been varied from five to 60 months. All patients have underwent TURBT with subsequent adjuvant intravesical chemotherapy: Doxorubicin 50mg was the most common drug choice (44 patients, 51.2%) with 1 hr exposition time and following five the same instillations once a week. Mitomycin 40 mg was introduced in 32 patients (37.2%) with 1 hr exposition time and subsequent five instillations once a week. BCG was used in 10 patients (11.6%) once a week for a six times.

Results. Cases of recurrence were observed in all groups of patients and accounted for 11.6%. Percentage of relapse was higher in the group of patients who underwent instillations with doxorubicin and was 6 cases (13.6%), in contrast to the group of mitomycin, where 3 relapses were observed (9.3%) ($p < 0.05$), and in the BCG group - 1 patient.

«Gold» standard in the treatment of superficial bladder cancer in our opinion is TURBT that allows to remove the tumor radically. Intravesical chemotherapy immediately after TUR tumors significantly reduces the risk of progression of cancer.

Conclusion. It has been proved a significant improvement in relapse-free period and an increase in patient survival in patients treated with adjuvant intravesical mitomycin C therapy in comparison with patients treated with doxorubicin.

Key words: bladder cancer, adjuvant intravesical chemotherapy, doxorubicin, mitomycin.

Сведения об авторах

Савчук Руслан Валерьевич – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, Валиховский пер., 2; тел.: (067) 792-47-63. E-mail: savrus7@rambler.ru

Жуковский Дмитрий Александрович – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, Валиховский пер., 2; тел.: (063) 998-03-55

Костев Федор Иванович – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, Валиховский пер., 2; тел.: (067) 482-23-11

Шостак Максим Владимирович – Кафедра урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одеса, Валиховский пер., 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 15 – «Рак в Україні». – Національний інститут раку. – К., 2014.
2. Genetic Variations in Glutathione Pathway Genes Predict Cancer Recurrence in Patients Treated with Transurethral Resection and Bacillus Calmette-Guerin Instillation for Non-muscle Invasive Bladder Cancer / H.L. Ke, J. Lin, Y. Ye [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – Nov. – Vol. 22 (12). – P. 4104–4110.
3. Follow-up of urothelial carcinoma: Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology / P. Colin, Y. Neuzillet, G. Pignot [et al.]; membres du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie // Prog. Urol. – 2015. – Sep. – Vol. 25 (10). – P. 616–624.
4. Messing E.M. Campbell's Urology / E.M. Messing, W. Catalona; eds. P.C. Walsh [et al.]. – Philadelphia: WB Saunders, 1998. – P. 2327–2426.
5. Guillaume L. Epidemiology of and risk factors for bladder cancer and for urothelial tumors / L. Guillaume, L. Guy // Rev. Prat. – 2014. – Dec. – Vol. 64 (10). – P. 1372–1374, 1378–1380.
6. Клінічні рекомендації з онкоурологічних захворювань / За заг. ред. Е.О. Стреховського. – Донецьк, 2011. – 296 с.
7. Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity / Y. Patil, Y. Amitay, P. Ohana [et al.] // J. Control Release. – 2016. – Jan 22. pii: S0168-3659(16)30035–9.
8. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer / T.J. Arends, O. Nativ, M. Maffezzini [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – Jan 20. pii: S0302-2838(16)00057–9.

Статья поступила в редакцию 29.03.2016