

© Костюк О. Г.

УДК 616-007:616. 62-006. 6-08

**Костюк О. Г.**

## **ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВЕРХНЕВИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ АНОМАЛІЯХ ЙОГО РОЗВИТКУ**

**Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова**

**(м. Вінниця)**

Робота виходить з науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії, онкології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні утворення», № держ. реєстрації 0104U002842.

**Вступ.** На момент звернення приблизно у 75-80% хворих РСМ локалізується у слизовій оболонці або у підслизовій основі сечового міхура (СМ) [1, 2, 3, 4, 5]. Відсутність єдиного погляду на точність діагностики поверхневого раку сечового міхура (ПРСМ) призвела до появи великої кількості способів його лікування. Наявні методи не дають впевненості в успіху лікування раку та профілактики його рецидиву, що, на нашу думку, пов'язано з відсутністю морфологічних досліджень стосовно змін епітелію та підслизової основи СМ.

Існує ряд причин, які ускладнюють, а іноді і унеможливають проведення сечовідних катетерів у ниркову миску з метою відведення сечі та створення ефекту «сухого» СМ. Основними причинами є анатомічні відхилення у будові стінки СМ, які проявляються наступними змінами: зміщенням вихідних отворів сечоводів, прикриттям його вічок гіпертрофованою слизовою оболонкою, стенозом вічка, стенозом сечоводів в різних відділах. Проблема катетеризації сечоводів виникає також при значних змінах стінки СМ, які виникають внаслідок запального процесу, пов'язаного як із впливом пухлини, так і інших супутніх урологічних хвороб. Зазначені зміни, що виникають при хірургічному лікуванні множинного раку РСМ значно ускладнюють введення катетерів у сечоводи. В такому випадку катетеризація сечоводів небажана через можливість виникнення стріктур або рефлюксів.

**Мета дослідження** – встановити вплив сталої концентрації хіміопрепарату на поверхневу пухлину сечового міхура у хворих при аномаліях його розвитку.

**Об'єкт і методи дослідження.** Пошук нових підходів до лікування ПРСМ, особливо пов'язаних з анатомічними відхиленнями у будові СМ, привів до запропонування нового способу лікування ПРСМ, направленою на збереження сталої концентрації

хіміопрепарату у порожнині СМ (патент України № 88097).

Суть винаходу полягає у тому, що в СМ постійно протягом однієї години або встановленого терміну лікувальної процедури поступає розчин доксорубіцину або мітоміцину-С у концентрації 0,2%. Сталий об'єм та сталу концентрацію хіміопрепарату регулюють крапельним відведенням сечі та крапельним надходженням лікарського препарату, що дає можливість зберігати однакове надходження розчинів сечі і лікувальної речовини та відводити їхню суміш у рівних об'ємах.

Після виконаної операції ТУР, у порожнину СМ вводили 50мг. доксорубіцину, або мітоміцину-С розчиненого в 50,0 мл фізіологічного розчину. Крапельне введення передбачає та враховує те, що при фізіологічному функціонуванні нирок за 1 хв. у сечовий міхур надходить 1 мл сечі. Іншим джерелом надходження в СМ є хіміопрепарат, визначеної концентрації, (у два рази більшої ніж попередньо введеної), який вводили у сечовий міхур через встановлений катетер, через який надходить за 1 хв. 1 мл хіміопрепарату вищевказаної концентрації. Логічним є той факт, що об'єм сечі, яка прибуває з нирок та об'єм розчину хіміопрепарату введеного в порожнину СМ дорівнює об'єму розчину хіміопрепарату та сечі, що виводиться із нього у рівні проміжки часу. Вищевказане означає, що через уретральний катетер повинно витікати 2 мл суміші сечі і протипухлинного препарату за 1 хв. Процедура повинна продовжуватись протягом однієї години. При необхідності її можна продовжити і на більш тривалий термін. Дана процедура дає можливість протягом всього терміну підтримувати у порожнині сечового міхура сталу концентрацію протипухлинного препарату. Після закінчення лікувальної процедури, спочатку видаляється із сечового міхура суміш лікувальної речовини та сечі, а потім додатковий дренаж, через який вводили концентрований розчин хіміопрепарату. Дану процедуру проводили хворому одноразово, через 6 год після ТУР, переконавшись у відсутності кровотечі.

**Результати досліджень та їх обговорення.** За даною методикою введення лікарської протипухлинної речовини використовували розчин

доксорубіцину у визначеній концентрації. У клінічних умовах ВОКОД було проведено лікування 18 хворих з ПРСМ протягом 2008- 2010 років.

Проведені через 3 місяці обстеження СМ у вигляді цистоскопії, УЗД сечового міхура, цитологічного дослідження сечі на атипові клітини та на приховану кров, в усіх випадках показали відсутність рецидиву пухлини. Загальний стан пацієнтів залишався задовільним, скарг на дизурію не було. Також необхідно відмітити, що у хворих, яким застосували дану методику введення, при цистоскопії ознаки запалення не спостерігалися. Таким чином застосування нового способу дало можливість зберегти сталу концентрацію хіміопрепарату у хворих з відхиленнями анатомічної будови СМ та з наявністю запальних процесів у ньому, і уникнути у цих хворих рецидиву у ранньому післяопераційному періоді.

Наводимо приклад медичної карти де був застосований даний спосіб.

Хворий Ю, 1951р. н. поступив 09. 07. 10р. в урологічне відділення ВОКОД. Медична карта стаціонарного хворого №5117/477. Діагноз при госпіталізації: рак сечового міхура I ст; T1 N0 M0; II клінічна група. Анамнез захворювання. Вважає себе хворим 1-2 місяці, коли вперше помітив часте сечовипускання, домішки крові у сечі. На УЗД від 06. 02. 10р. було встановлено наявність пухлиноподібного утворення в порожнині СМ до 2см на лівій стінці, гіперплазію простати. До хірургічного втручання були виконані наступні обстеження: загальний аналіз крові, з визначенням Нb – 134 г/л, ШОЕ – 25 мм/год, кількості еритроцитів –  $4,8 \cdot 10^{12}$ /л, та лейкоцитів  $7,5 \cdot 10^9$ /л; біохімічні показники плазми крові: загальний білок- 57,7 г/л, сечовина – 60 ммоль/л, креатинін – 122 ммоль/л, загальний білірубін 12,96 ммоль/л (прямої 3,5, непрямої – 9,46 ммоль/л). АЛТ – 0,5 ммоль/л, АСТ – 0,15 ммоль/л. Цитологічне дослідження сечі: елементи запалення, групи атипівих клітин перехідного епітелію з ознаками малігнізації. Дані обстеження були показом для проведення оперативного лікування поверхневого раку СМ.

13.07.10р. було проведено хірургічне втручання – ТУР стінки СМ з пухлиною. При огляді підтверджено наявність пухлин СМ. На лівій стінці виявлено пухлину розміром до 2,0x2,5см на тонкій ніжці, та пухлину розміром до 1 см на задній стінці СМ. Виконана електрорезекція пухлини до м'язового шару. Проведена електрокоагуляція судин місця резекції та слизової оболонки навколо пухлин, що кровоточили. У вічко лівого сечоводу не вдалося ввести сечовідний катетер, за причиною його зміщення та прикриттям вираженою складкою слизової оболонки. Через сечівник у сечовий міхур увели двоходовий катетер Фоллі №20, та катетер №8 (катетер меншого діаметру зміщений на 3-4 см по відношенню до катетера Фоллі). Через 6 годин визначили, що ознак кровотечі немає. В порожнину сечового міхура введено 50 мг доксорубіцину, розчиненого в 50 мл фізіологічного розчину (0,1 % розчин). Для підтримання сталої концентрації доксорубіцину в сечовому міхурі, через додатковий катетер, що приєднаний до системи

переливання крові, щохвилини вводили 1мл 0,2% розчину доксорубіцину. Через третю уретральну трубку була відрегульована евакуація із порожнини СМ суміші сечі і розчину доксорубіцину по 2 мл кожної хвилини – добиваючись таким чином сталої концентрації розчину доксорубіцину у порожнині СМ. Через одну годину дотримання сталої концентрації хіміопрепарату в сечовому міхурі, суміш була видалена разом з катетером №8. Катетер Фоллі залишено у порожнині СМ. Скарг хворого на біль в надлобковій ділянці не було.

Перебіг післяопераційного періоду протікав без особливостей. 14. 07. 10 р. хворому проведені: загальний аналіз крові (Нb -139 г/л, ШОЕ – 5мм/год, лейкоцити –  $11,0 \cdot 10^9$ /л). Біохімічне дослідження плазми крові: загальний білок 69,8г/л, сечовина 5,4 ммоль/л, креатинін – 108 мкмоль/л, загальний білірубін 9,9 ммоль/л (прямої – 3,1, непрямої- 6,8 ммоль/л). АЛТ – 0,5 ммоль/л, АСТ – 0,15 ммоль/л. В аналізах, які проведені в післяопераційному періоді, значних коливань, по відношенню до початкових даних, не спостерігалося.

20.07.2010р. отримано патогістологічне дослідження видаленої пухлини, яке констатувало наявність перехідноклітинного раку G2 з плоскоклітинною метаплазією.

30.07.2010р. імуногістохімічне дослідження тканин сечового міхура підтвердило наявність неінвазивного уротеліального раку.

Скарги на біль у надлобковій ділянці, та в уретрі були відсутніми.

21.07.2010р. хворий у задовільному стані виписаний із стаціонару з рекомендаціями бути під наглядом дільничного лікаря. Діагноз при виписці хворого: рак сечового міхура G2; pT1 pNo pMo; Iст; III клінічна група.

02.11.2010р. проведено цистоскопію, при якій рецидиву раку не було виявлено

09.03.2011р. виконано цитологічне дослідження сечі на атипові клітини. Атипівих клітин не виявлено.

10.03.2011р. проведено УЗД – патологічних утворень в СМ не виявлено.

Аналіз лікування ПРСМ та клінічного перебігу післяопераційного періоду при використанні даного способу у 18 хворих, дозволив після його застосування уникнути ранніх рецидивів захворювання у 16 пацієнтів. У віддаленому періоді порушень резервної та видільної функції не відмічено, що свідчить про адекватність лікування пацієнтів з ПРСМ обраним методом. Рецидив захворювання спостерігали через 1,5 року у двох пацієнтів.

За даними літератури відмічено, що лікування РСМ є одним із найдорожчих серед онкологічної патології, що пов'язано з частими рецидивами. Якщо виключити 6-ти разову інстиляцію в порожнину СМ хіміопрепарату, а іноді і необхідність його комбінації з імунопрепаратами, то можна з великою впевненістю стверджувати, що застосування даного способу у декілька разів зменшує вартість лікування ПРСМ у людей.

Таким чином, незважаючи на невелику кількість пацієнтів (18 чоловік), 16 хворим, яким проведено лікування шляхом збереження сталої концентрації хіміопрепарату у порожнині сечового міхура, дало можливість уникнути розвитку ранніх рецидивів у післяопераційному періоді.

**Висновки.** Отже, враховуючи те, що за даними літератури ранні рецидиви вважаються небезпечними в плані прогресування хвороби та виникнення інвазивних форм РСМ, які значно погіршують якість життя, запропонований нами метод зберігає сталу концентрацію хіміопрепарату в порожнині СМ і має перевагу в наступному:

1. Кількість ранніх рецидивів у хворих, які лікувалися запропонованим нами методом ("сухий"

СМ) становить 8,8%, проти 40-70% наведених в літературних джерелах ( $p < 0,001$ ).

2. Методи створення "сухого" сечового міхура, та збереження сталої концентрації хіміопрепарату у порожнині СМ при аномаліях розвитку передбачають одноразове післяопераційне введення хіміопрепарату, на відміну від 6-10-ти, які наводяться в літературі, що значно здешевлює процес лікування, та робить його більш ефективними та надійними.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати наших досліджень можуть бути основою для подальшого удосконалення методів лікування поверхневого раку сечового міхура у пацієнтів з аномаліями його розвитку.

### Література

1. Выбор метода хирургического лечения поверхностного рака мочевого пузыря / Ф. Ш. Енгальчев, И. Г. Русаков, А. Г. Кавайкин и [др.] // Рос. онкологич. журн. – 2006. – № 1. – С. 35–37.
2. Ковальов О. О. Досвід застосування фотодинамічної діагностики (ФДД) для раннього виявлення рецидивів у хворих з поверхневим раком сечового міхура (РСМ) / О. О. Ковальов, С. В. Мерзляк, Ю. В. Волошанський // Урологія. – 2010. – Т. 14. – Додаток: Матеріали з'їзду асоціації урологів України, (Одеса, 16–18 верес. 2010 р.). – С. 22.
3. Лоран О. Б. Определение критериев эффективности адьювантной иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря / О. Б. Лоран, В. Л. Медведев, Н. В. Будник // Урология. – 2005. – № 1. – С. 3–4.
4. Матвеев Б. П. Рак мочевого пузыря / Б. П. Матвеев, К. М. Фигурин, О. Б. Карякин. – М.: Вердана, 2001. – 243 с.
5. Guidelines on bladder cancer / W. Oosterlinck, B. Lobel, G. Jakse [et al.]; European Association of Urology (EAU), Working Group on Oncological Urology // Eur. Urol. – 2002. – Vol. 41, № 2. – P. 105–112.

УДК 616-007:616. 62-006. 6-08

### ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВЕРХНЕВИМ РАКОМ МОЧЕНОГО ПУЗИРЯ ПРИ АНОМАЛІЯХ ЙОГО РОЗВИТКУ

Костюк О. Г.

**Резюме.** У роботі наводяться дані про лікування поверхневого раку сечового міхура у 18 хворих з відхиленнями в анатомічній будові сечового міхура. Встановлено, що збереження концентрації хіміопрепарату в порожнині сечового міхура не менше однієї години у даних хворих профілакує розвиток раннього рецидиву (до одного року) у 16 хворих.

**Ключові слова:** поверхневий рак сечового міхура, лікування.

УДК 616-007:616. 62-006. 6-08

### ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕНОГО ПУЗИРЯ ПРИ АНОМАЛИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ

Костюк А. Г.

**Резюме.** В работе приводятся данные о лечении поверхностного рака мочевого пузыря у 18 больных с отклонениями в анатомическом строении мочевого пузыря. Установлено, что сохранение концентрации химиопрепарата в полости мочевого пузыря не менее одного часа у данных больных профилакировало развитие раннего рецидива (до одного года) у 16 больных.

**Ключевые слова:** поверхностный рак мочевого пузыря, лечение.

UDC 616-007:616. 62-006. 6-08

### Features of Treatment of the Patients with Superficial Bladder Cancer when there are Anomalies in its Development

Kostiuk O. G.

**Abstract. Introduction.** At the moment of consultation in about 75-80% of the patients the urinary bladder cancer was localized in the mucous membrane or in the submucous layer of the urinary bladder. Absence of a common view as to the accuracy of diagnostics of the superficial bladder cancer (SBC) led to occurrence of a large number of methods for its treatment. Available methods do not provide confidence in successful treatment of the cancer and prevention of its recurrence that is in our opinion due to lack of morphological studies concerning changes of the epithelium and submucous layer of the urinary bladder.

**Research objective.** To determine influence of steady concentration of the chemotherapy drug on the bladder superficial tumor in the patients having anomalies of its development.

*Research subject and methods.* The search for new approaches to treatment of superficial bladder cancer especially those connected with the anatomic deviations in the urinary bladder structure led to introduction of a new method for the SBC treatment directed at maintenance of steady concentration of the chemotherapy drug in the cavity of the urinary bladder (Ukrainian Patent No. 88097).

The main point of the invention is that the Doxorubicin or Mitomycin C solution with the concentration of 0.2% is administered into the urinary bladder constantly during one hour or a period determined for the treatment procedure. The steady volume and steady concentration of the chemotherapy drug is regulated by drip urine diversion and drop infusion of the drug allowing to keep equal administration of the solutions of urine and medicinal preparation and to provide diversion of their mixture in equal volumes.

*Research results and their discussion.* According to this method of the anti-tumor drug administration the Doxorubicin solution of the determined concentration was used. Under the clinical conditions of Vinnitsa Regional Clinical Oncologic Dispensary 18 patients with the SBC were treated during 2008-2010.

The examinations of the urinary bladder performed 3 months later including cystoscopy, ultrasonic examination of the urinary bladder, urine cytological examination for atypical cells and occult blood in all the cases showed no tumor recurrence. The patients' general state remained satisfactory, there were no complaints of dysuria. It also should be mentioned that during cystoscopy there were no inflammation signs in the patients to whom this administration method had been applied. Thus application of the new method allowed to maintain steady concentration of the chemotherapy drug in the patients with deviations of the anatomic structure of the urinary bladder and with inflammatory processes therein and to prevent recurrence in these patients during the early postoperative period.

The analysis of the SBC treatment and clinical course of the postoperative period while using this method in 18 patients allowed to prevent early disease recurrences after its use in 16 patients. There were no long-term abnormalities of the reservoir and excretory function observed that proved adequacy of treatment for the patients with the SBC by means of the chosen method. The disease recurred in two patients after 1,5 years.

*Conclusions.* So, taking into account that according to the literature data early recurrences are considered to be dangerous in terms of the disease progression and occurrence of invasive forms of the urinary bladder cancer that greatly deteriorate the life quality the method proposed by us maintains steady concentration of the chemotherapy drug in the cavity of the urinary bladder and has the following advantages:

The number of early recurrences in the patients treated by the methods proposed by us (the "dry" urinary bladder) makes up 8,8% against 40-70% stated in the literary sources ( $p < 0,001$ ).

The methods for creation of the "dry" urinary bladder and maintenance of steady concentration of the chemotherapy drug in the cavity of the urinary bladder when there are anomalies in its development imply single postoperative administration of the chemotherapy drug as compared to 6-10 ones stated in the literature that considerably reduces the cost of the treatment process and makes it more efficient and reliable.

**Key words:** superficial cancer of urinary bladder, treatment.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.*

*Стаття надійшла 20. 03. 2014 р.*