

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкоурологии, и может быть использовано для лечения предрака и рака мочевого пузыря.

Высокий удельный вес (30-50%) больных раком мочевого пузыря в структуре онкоурологических заболеваний, склонность к рецидивированию в первые 6-12 месяцев в 35-85%, повышение злокачественности и инвазивности опухолей в 7-20% наблюдений заставляют искать новые пути лечения этого заболевания.

Рак мочевого пузыря относится к тем неопластическим заболеваниям, которые сопровождаются значительными нарушениями иммунного статуса. Появление и развитие этих опухолей проходит на фоне декомпенсации иммунной системы, а также системы интерферона. Этим поясняется поиск новых подходов к иммунотерапии этого заболевания с использованием как разных типов интерферона, так и других соединений, являющихся модификаторами биологического ответа.

Известен способ лечения рака мочевого пузыря с использованием биологических препаратов (БЦЖ) путем их внутривезикулярного введения [Brosman S.A., 1982. Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J.Urol. 128: 27-30].

Недостатком известного способа является наличие аллергических реакций, возможное развитие БЦЖ-инфекции, гематурии.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому способу является способ лечения рака мочевого пузыря путем внутривезикулярного введения интерферона [Bartaletti R., Massimini G., Crissuolo D and Rizzo Interferon alpha 2a in superficial bladder cancer prophylaxis: toleration and long-term follow-up. A phase III study. Anticancer Research: 2161-1991].

Недостатком способа-прототипа является недостаточный лечебный эффект в связи с неполной реализацией антипролиферативных свойств интерферона как модификатора биологического ответа организма на клеточном уровне.

В основу изобретения положена задача повышения эффективности лечения за счет уменьшения частоты рецидивов и продления безрецидивного периода заболевания.

Технический результат - повышение общей резистентности организма, улучшение иммунного ответа клеточного звена, достижение максимального пролиферативного эффекта путем взаимосвязи интерферона с ретиноидами, а именно: потенцирования действия интерферона ретиноидами, а также продления срока его фиксации в клетках слизистой оболочки мочевого пузыря с учетом того, что комплекс препаратов физиологичен для организма человека.

Многочисленные эффекты интерферонов обусловлены действием ряда специфических ферментов системы интерферона, индуцируемых в клетках после взаимодействия интерферонов с соответствующими рецепторами на поверхности клеток и дальнейшей трансдукции сигнала к ядру.

Существует тесная причинно-следственная связь между техническим результатом и всей совокупностью существенных признаков изобретения. Учитывая тот факт, что интерферон является природным фактором антиканцерогенеза, неэндокринный гормон, лимфокин, имеющий способность угнетать деление клеток, стабилизировать геном опухолевых клеток, сдерживать его пластичность и возникновение мутаций, а также наряду с противоопухолевыми и антипролиферативными свойствами интерферон выполняет иммуномодулирующую роль - стимулирует клеточное звено иммунитета: фагоцитоз, цитотоксичность природных киллерных клеток, повышает экспрессию поверхностных антигенов, угнетает гуморальный иммунитет - антителообразование, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, реакцию отторжения, ретиноиды в противоопухолевой терапии выступают в роли вещества, способствующего действию интерферона и усиливающего его активность, параллельно повышая общую резистентность организма. Тем самым достигается максимальный пролиферативный эффект. Дозы препаратов определены эмпирически. При таком комбинированном лечении повышается эффективность лечения рака мочевого пузыря за счет сокращения частоты рецидивов в 4,3 раза и продления безрецидивного периода в 1,5 раз.

Способ осуществляется следующим образом.

Лечение проводили 60 больным с предопухолевыми заболеваниями и 47 больным раком мочевого пузыря со стадиями T₁-T₃. Все больные были разделены на две группы.

В I группу вошли больные с первичными опухолями в стадиях T₁-T₃, которым после оперативного лечения проводили облучение, а через 2 недели внутривезикулярное или парентеральное интерфероном (23 человека). Интравезикальный препарат вводили однократно в дозах 9 млн ЕД (I подгруппа - 6 человек) или 45 млн ЕД (II подгруппа - 8 человек), парентерально - по 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю в течение 1 месяца, после чего 1 раз в месяц до 6 месяцев (III подгруппа - 9 человек).

Во вторую группу вошли 30 больных с предраком (6 человек) и раком мочевого пузыря (24 человека) в стадиях T₁-T₃. 6 больных имели первичные опухоли, 17 - рецидивные процессы, по поводу которых они оперировались и получали лучевую терапию (9 чел.) или интравезикальную химиотерапию (2 чел.) Этим больным проводили внутривезикулярное лечение интерфероном (рекомбинантным α -2-интерфероном человека) по 10 млн ЕД один раз в неделю в течение 1 месяца, а затем ежемесячно до 6 месяцев. С целью экспрессии рецепторов переходного эпителия интерферон вводили в смеси с эмульгированными ретиноидами и одновременно назначали прием ретиноидов перорально по 10-15 мг в течение двух недель ежемесячно.

В I группе больных среди 6 человек, которым вводили по 9 млн ЕД интерферона интравезикально (I подгруппа) наблюдали у 3 больных в стадии T₂ среди 8 больных, получающих по 45 млн ЕД интравезикально (II подгруппа) рецидивы выявлены у 3 больных: 2 чел. со стадией T₂ и 1 чел. со стадией T₁. После парентерального лечения (III подгруппа) рецидивы появились у 2 из 9 больных (1 - со стадией T₂, 1 - со стадией T₃). Длительность наблюдений составила от 3 до 18 месяцев (табл.1).

Безрецидивный период достигал в среднем: в I подгруппе - 8,6 мес, во II подгруппе - 5,5 мес, в III подгруппе - II мес. Эффективность такого лечения - 65,3% больных.

Во II группе больных во время наблюдения от 6 до 36 мес. рецидивы опухоли выявлены у 6 чел. и цистита - у 1 больного с предраком. Средний безрецидивный период составил 12,4 мес. (табл.2).

Данные, приведенные в скобках в табл. 2, относятся к предраку.

Эффективность лечения больных, составляющих II группу больных, равна 76,7%.

В контрольную группу вошли 47 больных мочевого пузыря в стадии T₁-T₃. 37 из которых имели первичные опухоли и 10-рецидивные. Контрольная группа была разделена на две подгруппы: в 1 подгруппу вошли 28 больных, которые после хирургического удаления опухоли получали курс лучевой терапии в дозе 40-60 Грей, во II подгруппу -19 больных, которым выполнено только хирургическое вмешательство.

За время наблюдения от 6 до 36 месяцев в 1 подгруппе рецидивы наблюдались у 15 больных (табл. 3). Лечебный эффект-46,5%. Во II подгруппе - рецидивы у 14 больных (табл.4). Лечебный эффект только у 26,3% больных.

Пример 1 Больной Р., 58 лет, обратился с жалобами на периодическую гематурию. Болеет с 1992 года. За время наблюдения 3 раза оперирован - резекция мочевого пузыря, трансуретральная резекция, эндовезикальная диатермокоагуляция. -по поводу опухоли При цистоскопии (в мае 1993 г) выявлен рецидив опухоли мочевого пузыря. Общий и биохимический анализ крови в пределах нормы В общем анализе мочи - протеинурия до 0,66, эритроцитурия до 50-60 клеток в поле зрения. На основании клинических данных анамнеза, цитоскопической картины установлен диагноз; рак мочевого пузыря, рецидив На ст., клиническая группа гT₂N₀M₀.

Проведено лечение: операция - эндовезикальная диатермокоагуляция (ЭДК) опухоли (в мае 1993 г.). Цитологическое исследование: переходно-клеточный рак. Через 2 недели после ЭДК назначен курс внутрипузырной терапии: лаферон (интерферон) 10 млн ЕД в смеси с эмульгированными ретиноидами 10 млн еженедельно № 4, затем ежемесячно № 6. Кроме того, ретиноиды назначаются энтерально по 1 столовой ложке (10-15 мл) 3 раза в день № 12-14 ежемесячно За 1,8 года наблюдений у больного рецидива опухоли не выявлено.

Пример 2. Больная М., 69 лет, обратилась с жалобами на учащенное болезненное мочеиспускание. Наблюдается с ноября 1990 г Больной неоднократно проводились инстилляции в мочевой пузырь дибунола, антибактериальная терапия - без улучшения состояния здоровья. При контрольной цистоскопии выявлены лейкоплакические участки Выполнена биопсия. Патогистологическое заключение: элементы воспаления, пролиферирующий эпителий слизистой мочевого пузыря, единичные атипичные клетки, подозрительные на малигнизацию. Общий и биохимический анализ крови - без патологий. В анализе мочи протеинурия 0,33, лейкоцитурия 60-80 клеток в поле зрения.

Установлен диагноз: хронический цистит, лейкоплакия мочевого пузыря. В марте 1993 г. - операция ЭДК слизистой. Больной проведено лечение по вышеуказанной методике (пример 1). При контрольных осмотрах за 2 года патологий в мочевом пузыре не выявлено.

Результаты лечения больных раком мочевого пузыря в 1 группе

Доза интерферона	Стадия заболевания	Кол-во больных	Рецидивы за время наблюдения				
			1-3 мес.	3-6 мес.	6-9 мес.	9-12 мес.	12-18 мес.
I подгруппа	T ₁	1					
	T ₂	3	1	1	1		
	T ₃	2					
II подгруппа	T ₁	2	1				
	T ₂	5	2				
	T ₃	1					
III подгруппа	T ₁	0					
	T ₂	7		1			
	T ₃	2	1				
ВСЕГО:		23	5	1	2		
% %		100%	21,9%	4,3%	8,6%		

Результаты лечения больных предраком и раком мочевого пузыря во II группе больных

Диагноз	Стадия заболевания	Кол-во больных	Рецидивы за время наблюдения				
			1-3 мес	3-6 мес	6-9 мес	9-12 мес	12-18 мес
Предрак		6		1			
Рак	T ₁	9		1	1		
	T ₂	12		2			
	T ₃	3	1	1			
ВСЕГО:		30	1	4(1)	1		
%%		100%	3,3%	13,4% (3,3%)	3,3 %		

Результаты лечения больных контрольной группы, I подгруппа

Стадия заболевания	Кол-во больных	Рецидивы за время наблюдения				
		1-3 мес	3-6 мес	6-9 мес	9-12 мес	12-18 мес
T ₁	4					
T ₂	19			4	5	
T ₃	5		1	1		
ВСЕГО:	26		1	5	5	
%%	100		3,6	17,8	17,8	

Результаты лечения больных контрольной группы, II подгруппа

Стадия заболевания	Кол-во больных	Рецидивы за время наблюдения				
		1-3 мес	3-6 мес	6-9 мес	9-12 мес	12-18 мес
T ₁	5					
T ₂	12	2		1		
T ₃	2		1	1		
ВСЕГО:	19	2	1	2	0	
%%	100	10,5	5,2	10,5	0	