



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **63634** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61B 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

1

2

(21) u201104810

(22) 19.04.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) СТАХОВСЬКИЙ ЕДУАРД ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ВІТРУК ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ВОЙЛЕНКО ОЛЕГ
АНАТОЛІЙОВИЧ, ЯЦИНА ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

(57) Спосіб лікування хворих на інвазивний рак сечового міхура, що включає проведення неоад'ювантної хіміотерапії та хірургічного втручання, який **відрізняється** тим, що після визначення ефективності проведеної неоад'ювантної хіміотерапії за критеріями RECIST виконують хірургічне видалення пухлини зі збереженням органа.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до онкології, і може знайти практичне застосування у лікуванні пацієнтів на інвазивний рак сечового міхура.

Рак сечового міхура (PCM) є одним із розповсюджених онкозахворювань органів сечовидільної системи. У 70 % випадків вперше виявлений PCM є неінвазивним, а у 30 % визначається інвазія в м'язовий шар. Частота рецидивування, що спостерігається в перші 6-12 місяців після операції у 35-85 % хворих, підвищення злоякісності та інвазивності рецидивних пухлин у 0,7-20 % хворих свідчить про агресивність даного захворювання та неефективність раніше проведеного лікування.

На сьогоднішній день при інвазивному PCM загальноприйнятим є виконання радикальної цистектомії, яка є "золотим стандартом" хірургічного лікування [1]. Технічно складним залишається не тільки проведення радикального оперативного втручання, але й деривація сечі. Після радикальної цистектомії частота ускладнень складає від 11 % до 70 %, післяопераційна летальність досягає 12 %.

Резекція стінки сечового міхура у хворих з поодинокими ураженнями стінки або купола міхура є актуальною, оскільки якість життя цієї категорії хворих значно вища, однак у 90 % пацієнтів у період до 5 років діагностується локальний рецидив [2].

При застосуванні променевої, внутрішньоміхурової хіміо- чи імунотерапії у значній кількості хворих зменшується ємності сечового міхура внаслідок склеротичних змін стінки, знижується його скоротлива функція з розвитком мікроцисту, подальшим значним зниженням якості життя внаслідок

дизурії [3], що призводить до інвалідизації та повної соціальної дезадаптації.

Використання хіміотерапії в 90-х роках минулого століття не дало очікуваних результатів, однак в окремих рандомізованих дослідженнях зазначено підвищення рівня 5-річної виживаності на 5 % [4]. Випадки повної і часткової відповіді на поліхіміотерапію з використанням нових малотоксичних хіміопрепаратів дають підстави для перегляду показань та підходів до проведення органозберігаючого лікування хворих на інвазивний PCM [5].

Прототипом запропонованого способу лікування є комплексний метод лікування хворих на PCM (Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer / H.B. Grossman, R.B. Natale, CM. Tangen [et al.] // N. Engl. J. Med.-2003. -Vol. 349, №9. - P. 859-866.), за яким радикальну цистектомію виконують після проведення неоад'ювантної хіміотерапії.

Позитивним у прототипі є те, що такий спосіб комплексного лікування PCM дозволяє радикально видалити злоякісну пухлину і досягти тривалої ремісії та довгострокової безрецидивної виживаності.

Недоліком прототипу є те, що дана методика не дозволяє зберегти орган, а вид деривації сечі після цистектомії в більшості випадків причиняє до тяжких ускладнень та знижує якість життя пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб лікування хворих на інвазивний рак сечового міхура шляхом проведення неоад'ю-

(13) **U**
(11) **63634**
(19) **UA**

вантної хіміотерапії та органозберігаючого хірургічного втручання, що покращить безрецидивну виживаність, безпосередні і віддалені результати лікування, а також якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Пацієнтам на інвазивний РСМ при стадії захворювання T2a - T4a без регіонарних та віддалених метастазів, яким показане радикальне хірургічне лікування, проводять 3-4 курси неoad'ювантної хіміотерапії за схемою Гемцитабін - Цисплатин (Гемцитабін 1000 мг/м² - внутрішньовенна інфузія протягом 30 хв. на 1-й, 8-й та 15-й день; Цисплатин 70 мг/м² внутрішньовенна інфузія зі швидкістю не більше 1 мг/хв. на 2-й день введення із перервою між курсами 13 днів), з подальшим проведенням контрольного обстеження, визначенням пухлинної відповіді на проведену хіміотерапію за критеріями RECIST. Залежно від ефективності проведеної хіміотерапії виконують органозберігаюче оперативне втручання: трансуретральну резекцію (ТУР) стінки сечового міхура з пухлиною, відкриту резекцію стінки сечового міхура з пухлиною чи простатозберігаючу радикальну цистектомію з ілеоцистонеопластиком.

Методика трансуретральної резекції стінки сечового міхура з пухлиною полягає в наступному: хворого вкладають на операційний стіл у горизонтальному "цистоскопічному" положенні - лежачи на спині із зігнутими в колінах ногами. Після обробки операційного поля в порожнину сечового міхура під силою тяжіння вводять тубус резектоскопа з обтуратором, інтенсивно обробленими хірургічним гелем. Обтуратор виймають, у тубус вводять зібраний робочий елемент з оптикою та електродом. Проводять огляд задньої уретри, шийки та порожнини сечового міхура. Резекцію стінки сечового міхура з пухлиною проводять з прилеглими тканинами, відступивши від краю на 4-5 мм. Ложе видаленої пухлини ретельно коагулюють. У порожнину міхура вводять 3-ходовий катетер Фолея, налагоджують постійне промивання порожнини сечового міхура розчином антисептика. Уретральний дренаж видаляють через 48-96 год. після оперативного втручання.

Методика резекції стінки сечового міхура з пухлиною полягає в наступному: хворого укладають на операційний стіл в позі Тренделенбурга. Нижньосерединним розтином над симфізом послідовно розкривають шкіру, підшкірну клітковину, апоневроз, м'язи, виділяють передню стінку сечового міхура. Останній беруть на трималки і поздовжньо розкривають. Проводять огляд порожнини сечового міхура. Пухлину підтягують доверху за допомогою затискача, виконують резекцію стінки сечового міхура з пухлиною через всі шари в межах здорових тканин. Дефект стінки вшивають вузловими вікриловими швами. В порожнину міхура вводять 3-ходовий катетер Фолея. Цілісність передньої стінки сечового міхура відновлюють неперервно-вузловим швом. Налагоджують постійне промивання порожнини сечового міхура розчином антисептика. Уретральний дренаж видаляють на 6-7 добу після операції.

Методика простатозберігаючої радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком полягає в наступному: хворому в положенні на спині під інтубаційним наркозом виконують нижньосерединну лапаротомію та тазову лімфаденектомію. Сечоводи виділяють та пересікають у передміхуровому відділі, виділяють та перев'язують судини, що кровопостачають сечовий міхур. Виділяють передню поверхню простати та шийку сечового міхура, останню відсікають від передміхурової залози. Цистектомію виконують ретроградно із збереженням простати, сім'яних міхурців та нервово-судинних пучків. Після видалення сечового міхура, парієтальної очеревини та проведення гемостазу, простату розсікають на 12 год. до верхівки та видаляють краніальну частину простати, залишаючи її капсулу на дорсальній поверхні, мобілізують термінальний відділ тонкого кишечника. Відступивши 20-30 см від Баугін'євої затулки, видаляють 40см здухвинної кишки для формування штучного сечового міхура за методикою "Double-U". Цілісність кишечника відновлюють накладанням анастомозу "кінець в кінець". Сечоводи імплантують у задню стінку сечового резервуара з формуванням антирефлюксної манжетки Рікардо, дренають стентами № 6. Відступивши 1,5 см від нижнього краю, латеральні краї ідеального резервуара зшивають до середини, формуючи передню стінку міхура. Шийку сечового міхура додатково розсікають на довжину 1 см на 6 год. умовного циферблата. Між краями розсіченої простати та шийкою резервуара формують анастомоз за допомогою окремих вікрилових швів. Резервуар дренають по уретрі катетером Фолея № 18. Катетер видаляють на 7-10 добу, сечовідні стенти видаляють через 3 місяці після проведеної операції.

Клінічна апробація способу лікування хворих на інвазивний рак сечового міхура проведена в клініці пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку під час лікуванні 22 хворих.

І. Хворий Ш. 1946 р. н., медична карта стаціонарного хворого № 9988. Був прийнятий у клініку 24.11.08 р. зі скаргами на помірно виражені болі внизу живота, прискорене сечовипускання, виділення кров'янистої сечі. За даними комп'ютерної томографії від 24.11.08 р.: органи грудної та черевної порожнини без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. У порожнині сечового міхура по задній стінці екзофітні утворення розміром 18×20мм, 19×20 мм, 19×14 мм (стінка ущільнена до 8,5 мм). Вузли зливного характеру у верхньому відділі розміром 37×31 мм. 03.12.08 р. виконана ТУР біопсія стінки сечового міхура з пухлиною. Діагностовано помірно-диференційований перехідно-клітинний рак сечового міхура, в окремих ділянках - інфільтрація пухлини на всю товщу тканини (ПГЗ № 33549-50 від 10.12.08 р.). Встановлено діагноз: Рак сечового міхура pT2vN0M0G2, її ст., клініч. група 2. Гематурія. Проведено 4 курси неoad'ювантної хіміотерапії по схемі Гемцитабін-Цисплатин, отримано регресію пухлини за критеріями RECIST на 80 %. За даними комп'ютерної томографії від 10.03.09 р.: органи грудної та черевної порожнини без візуальних

змін. Лімфаденопатії не виявлено. У сечовому міхурі визначається потовщення стінки до 12 мм в нижніх відділах. 08.04.09 р. виконана ТУР стінки сечового міхура з резидуальними пухлинами. Діагностовано змішаноклітинний рак сечового міхура з глибокою інфільтрацією м'язового шару, прилегла тканина без ознак пухлинного росту (ПГЗ №10570-7 від 15.04.09 р.). У післяопераційному періоді призначено 6 курсів внутрішньоміхурової імунотерапії. 14.02.11 р. хворий поступив повторно для проведення контрольного обстеження. Скарг з боку органів сечовидільної системи не пред'являв. За даними комп'ютерної томографії від 14.02.11 р.: органи грудної і черевної порожнин та малого таза без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. Стінка сечового міхура з рівними, чіткими контурами.

17.02.11 р. виконана ТУР біопсія стінки сечового міхура, за даними якої пухлинного процесу не виявлено - фіброзно-м'язова тканина з ангіоматозом та запальною інфільтрацією (ПГЗ № 7018-21 від 24.02.11 р.). Встановлений заключний діагноз: Рак сечового міхура pT0N0M0G2, II ст., клін. група 2. Стан після 4-х курсів неoad'ювантної хіміотерапії (грудень 2008 р. - березень 2009 р.), ТУР резидуальних пухлин сечового міхура (08.04.09 р.), внутрішньоміхурової імунотерапії (2009 р.). У задовільному стані виписаний додому під спостереження онколога за місцем проживання.

II. Хворий М. 1937 р. н., медична карта стаціонарного хворого № 7551. Був прийнятий у клініку 30.07.09 р. зі скаргами на незначні болі внизу живота, прискорене, утруднене сечовипускання, виділення кров'янистої сечі зі згустками. За даними комп'ютерної томографії від 02.08.09 р.: органи грудної і черевної порожнин без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. У сечовому міхурі визначаються екзофітні утворення горбистими формами в центральній частині розміром 61×55 мм, по лівій стінці - 50×37 мм, по правій - 14×45 мм. 04.08.09 р. Виконана ТУР біопсія стінки сечового міхура з пухлиною. Діагностовано помірно диференційований перехідно-клітинний рак сечового міхура з поверхневою інфільтрацією м'язового шару (ПГЗ № 23989-90 від 07.08.09 р.). Встановлено діагноз: Рак сечового міхура pT2aN0M0G2, II ст., клін. група 2. Макрогематурія. Проведено 3 курси неoad'ювантної хіміотерапії по схемі Гемцитабін-Цисплатин, отримано регресію пухлини за критеріями RECIST на 35 %. За даними комп'ютерної томографії від 10.11.09 р.: органи грудної та черевної порожнин без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. В сечовому міхурі визначаються множинні екзофітні утворення бугристої форми, по задній стінці розміром 40×46 мм, по лівій стінці з переходом на шийку - 30×32 мм, по правій боковій стінці - 15×30 мм. 09.12.09 р. виконана операція - резекція стінки сечового міхура з пухлинами, 7 діагностовано помірно диференційований перехідно-клітинний рак сечового міхура з інфільтрацією м'язового шару, прилегла тканина без ознак пухлинного росту (ПГЗ № 39484-92 від 16.12.09 р.). У післяопераційному періоді призначено 6 курсів внутрішньоміхурової імунотерапії. 10.01.11. був прийнятий повторно для проведення

контрольного обстеження. Скарг з боку органів сечовидільної системи не пред'являв. За даними комп'ютерної томографії від 11.01.11 р.: органи грудної, черевної порожнин і малого таза без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. Стінка сечового міхура з рівними, чіткими контурами. 13.01.11. виконана ТУР біопсія стінки сечового міхура, за даними якої пухлинного процесу не виявлено - фіброзно-м'язова тканина із ознаками запалення (ПГЗ № 384-6 від 17.01.11 р.). Встановлений заключний діагноз: Рак сечового міхура pT0N0M0G2, II ст., клін. група 2. Стан після 3-х курсів неoad'ювантної хіміотерапії (серпень - жовтень 2009 р.), резекції стінки сечового міхура з пухлиною (09.12.09 р.), внутрішньоміхурової імунотерапії (2010 р.). В задовільному стані виписаний додому під спостереження онколога за місцем проживання.

III. Хворий П. 1956 р. н., медична карта стаціонарного хворого № 2441 був прийнятий у клініку 15.03.10 р. зі скаргами на помірно виражені болі внизу живота та в попереку, прискорене, кров'янисте сечовипускання, загальну слабкість. За даними комп'ютерної томографії від 11.03.10 р.: органи грудної та черевної порожнин без візуальних змін. Лімфаденопатії не виявлено. В сечовому міхурі визначаються множинні з нечіткими горбистими контурами та дрібними петрифікатами об'ємні утворення, більшість з яких прилягають до нижньоправої стінки та виповнюють більшу частину просвіту міхура. Зовнішні контури сечового міхура на рівні об'ємних утворень мало чіткі (ознаки інфільтрації зовнішнього шару стінки). Межа між сечовим міхуром та простатою прослідковується. На рівні сканування сечоводи шириною 0,4-0,7 см. Спостерігаються дрібні розміром 0,5 см тазові лімфовузли з обох сторін. 16.03.10 р. виконана ТУР біопсія стінки сечового міхура з пухлиною. Діагностовано папілярна форма високодиференційованого перехідно-клітинного раку з інфільтративним характером росту (ПГЗ № 8519-23 від 22.03.10 р.). Встановлено діагноз: Рак сечового міхура pT2vN0M0G1, II ст., клін. група 2. Гематурія. Проведено 3 курси неoad'ювантної хіміотерапії по схемі Гемцитабін - Цисплатин, отримано регресію пухлини за критеріями RECIST на 40 %. За даними комп'ютерної томографії від 17.06.10: органи грудної і черевної порожнин без візуальних змін. Простата не збільшена, з чіткими контурами, однорідна. Сім'яні міхурці не змінені. У порожнині сечового міхура визначається мультифокальне об'ємне утворення з нечіткими горбистими контурами, гетерогенне з дрібними осередками запалення, що виповнює основний об'єм порожнини міхура. Утворення розташоване переважно по верхньому задньоправому контуру сечового міхура. Сечоводи та порожниста система нирок не розширені. Пахові, здухвинні та заочеревинні лімфовузли не збільшені. 25.06.10 р. виконана простатозберігаюча радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластиком. Діагностовано високодиференційований перехідноклітинний рак сечового міхура з помірною інфільтрацією м'язового шару, у частині простати - нодозна гіперплазія, в лімфовузлах метастазів не виявлено (ПГЗ № 17554-71 від 08.06.10 р.).

21.12.10 р. був прийнятий повторно для проведення контрольного обстеження. Скарг з боку органів сечовидільної системи не пред'являв. За даними комп'ютерної томографії від 14.02.11 р.: органи грудної і черевної порожнин та малого таза без візуальних змін. Заочеревинні вузли не збільшені. У малому тазові - стан після цистектомії ідеальний, сечовий міхур у нормі. Встановлений заключний діагноз: Рак сечового міхура pT0N0M0G1, II ст., клініч. група 3. Стан після 3-х курсів нелад'юваної хіміотерапії (березень - травень 2010 р.), простатозберігаючої радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластиком (25.06.10 р.). У задовільному стані хворий виписаний додому під спостереження онколога за місцем проживання.

Джерела інформації:

1. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology / A. Shabsigh, R. Korets [et al.] // Eur. Urol.-2009. - Vol. 55, -№ 1. -P. 164-174.

2. Preoperative concurrent chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer: results of partial cystectomy in elderly or high-risk patients / Y.

Kageyama, Y. Okada, G. Arai [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol.-2000. - Vol. 30, № 12.-P. 553-556.

3. Petrovich Z. Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review / Z. Petrovich, G. Jozsef, L.W. Brady // Am. J. Clin. Oncol.-2001. - Vol. 24., №1.-P. 1-9.

4. Hall R.R. Updates results of a randomized controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Integrational Collaboration of Trialists of the MRC Advanced Bladder Cancer Group / R.R. Hall // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.-2002. - Vol. 21.- Abstr. 710.

5. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy invasive bladder cancer / S. Teramukai, H. Nishiyama, Y. Matsui [et al.] // Clin. Cancer Res.-2006. -№ 12. - P. 139-143.

6. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer / H.B. Grossman, R.B. Natale, CM. Tangen [et al.] // N. Engl. J. Med.-2003. - Vol. 349, № 9. - P.: 859-866. (прототип).