

Paviršinių šlapimo pūslės pereinamojo epitelio ląstelių navikų gydymas (rezultatų palyginimas atlikus tik transuretrinę šlapimo pūslės rezekciją, šlapimo pūslės rezekciją bei palaikomąją chemoterapiją doksorubicinu)

Daimantas Milonas, Jonas Mickevičius, Ramūnas Mickevičius, Arūnas Motiejūnas,
Deimantas Šukys, Inga Gudinašienė¹

Kauno medicinos universiteto Urologijos klinika, ¹Kauno medicinos universiteto Patologinės anatomijos klinika

Raktažodžiai: šlapimo pūslės navikai, adjuvantinė terapija, doksorubicinas.

Santrauka. Darbo tikslas. Palyginti tik transuretrinių šlapimo pūslės rezekcijų ir transuretrinių šlapimo pūslės rezekcijų plius doksorubicino instiliacijų po operacijos efektyvumą ligoniams, sergantiems paviršiniais šlapimo pūslės navikais, stebint ligonius ir vertinant navikų atsinaujinimo laiką, dažnį bei progresiją.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Į tyrimą įtraukti 69 ligoniai, diagnozavus jiems paviršinį šlapimo pūslės naviką. Visiems atlikta transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija. Nuodugni analizė atlikta 64 ligoniams. I grupė – 25 ligoniai, kuriems daryta transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija plius doksorubicino instiliacijos metus, II grupė – 39 ligoniai, kuriems po transuretrinės šlapimo pūslės rezekcijos papildomo gydymo neskirta. Ligonų sveikatai stebėti buvo atliekamos kontrolinės cistoskopijos.

Rezultatai. Vidutinis ligonių stebėjimo laikas $22,95 \pm 7,79$ mėnesio. Vidutinis laikas iki naviko pirmojo atsinaujinimo I grupėje – $14,14 \pm 7,84$ mėnesio; II grupėje – $7,61 \pm 4,4$ mėnesio, $p > 0,05$. Vidutinis laikas be ligos atsinaujinimo transuretrinių šlapimo pūslės rezekcijų plius doksorubicino instiliacijos grupėje – $18,56 \pm 7,82$ mėnesio, tik transuretrinių šlapimo pūslės rezekcijų grupėje – $15,0 \pm 7,81$ mėnesio, $p < 0,05$. Ligos atsinaujinimo ir progresijos į raumeninį sluoksnį dažnis abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskiria.

Išvados. Adjuvantinė chemoterapija doksorubicinu statistiškai reikšmingai pailgina laiką be ligos atsinaujinimo, žymiai pailgina laiką iki ligos pirmojo atsinaujinimo. Ligos atsinaujinimo dažniui, proceso progresijai adjuvantinė chemoterapija esminio poveikio neturi.

Įvadas

Šlapimo pūslės navikai – viena dažniausių onkologinių ligų urologijoje. Histologiškai – 90 proc. navikų yra pereinamojo epitelio karcinomos (PEK). Paviršiniai šlapimo pūslės navikai Ta, T1 sudaro 75–85 proc. (10) visų navikų, todėl jų gydymui skiriamas išskirtinis dėmesys, juolab, kad 50–70 proc. šių navikų po pirminio gydymo atauga (1, 3). Dažniausiai išlieka ta pati stadija, bet iki 15 proc. navikų progresuoja į T2 – perauga raumeninį sluoksnį, todėl atitinkamai pablogėja ir prognozė. Įvairūs chemopreparatai adjuvantinei terapijai buvo vartojami nuo 1970-ųjų metų. Nustatyta, kad tik keletas iš jų: tiotepa, doksorubicinas, mitomicinas C yra veiksmingi (2). Dauguma studijų nurodo, kad adjuvantinė terapija mažina navikų ataugimo dažnį, pailgina laikotarpį be ligos atsinaujinimo, bet nenurodo ligos progresavimo mažėjimo (1, 2, 6, 7). Studijos tikslas – palyginti laiką iki ligos pirmojo atsinaujinimo, atsinaujinimo ir progresavimo dažnį tarp grupių ligonių, kuriems atlikta

transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija (TŠPR) ir taikyta ar ne adjuvantinė chemoterapija doksorubicinu.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Į prospektyviąją studiją buvo įtraukti ligoniai, kuriems nuo 1998 m. gruodžio iki 2000 m. gruodžio nustatytas pirminis arba atsinaujinęs paviršinis pereinamojo epitelio šlapimo pūslės navikas (Ta, T1), atlikus TŠPR (pagal TNM 1997 m. klasifikaciją). Atmetimo kriterijai buvo tokie: buvusi atviroji šlapimo pūslės operacija, transuretrinės operacijos metu atlikta tik naviko fulguracija, nepakankamas medžiagos kiekis, kad histologiškai būtų galima nustatyti stadiją T1r, diferenciacijos laipsnį G, arba kartu dar esanti kitos lokalizacijos onkologinė patologija.

Transuretrinės rezekcijos metu buvo šalinami visi matomi pakitę audiniai. Papildomai iš įtartinų vietų ir iš naviko pagrindo po rezekcijos buvo imama biopsija. Histologiškai medžiaga tirta ar pakartotinai įvertinta vieno specialisto.

Doksorubicino instiliacijos į šlapimo pūslę pradedamos praėjus 7–14 dienų po TŠPR. Buvo instiliuojama kartą per savaitę – pirmąjį mėnesį, vėliau vieną kartą per mėnesį iki metų. Ši schema pasirinkta remiantis EORTC (Organization for Research and Treatment of Cancer) rekomendacijomis (1). Navikui ataugus per pirmuosius metus, buvo atliekama TŠPR ir doksorubicino instiliacijos buvo tęsiamos pagal pradinę schemą iki metų.

Instiliacijoms buvo naudojamas 50 doksorubicinas mg, praskiedus jį 50 ml injekcinio vandens ir instiliavus jo valandai į šlapimo pūslę. Kiekvieną mėnesį buvo atliekami kraujo bei šlapimo tyrimai. Visos komplikacijos, susijusios su chemoterapija, buvo registruojamos. Esant labai ryškiems šalutiniams reiškiniams, instiliacijos buvo nutrauktos.

Pirmaisiais metais po TŠPR kontrolinės cistoskopijos buvo atliekamos kas tris mėnesius, antraisiais metais – kas keturis mėnesius, trečiaisiais metais ir vėliau – kas šešis mėnesius. Bet kokie gleivinės pakitimai buvo traktuojami kaip ligos atsinaujinimas tik gavus histologinį patvirtinimą. Navikiniai pakitimai raumeniniame sluoksnyje po TŠPR dėl naviko ataugimo buvo vertinami kaip navikinio proceso progresija.

Vertinimo kriterijai: laikas iki ligos pirmojo atsinaujinimo – laikas nuo TŠPR iki pirmosios cistoskopijos, kuomet nustatytas naviko ataugimas. Progresavimas – laikas nuo TŠPR iki cistoskopijos, po

kurios, atlikus TŠPR, nustatytas naviko peraugimas į raumeninį sluoksnį. Laikas be ligos atsinaujinimo – laikas nuo TŠPR iki paskutinės cistoskopijos be klinikinių ligos požymių. Išgyvenamumas – tai laikas nuo ligonių įtraukimo į studiją iki mirties, arba paskutinio kontakto su ligoniu datos. Ligos atsinaujinimo dažnis – ligonių skaičius, kuriems navikas ataugo per stebėjimo laikotarpį.

Statistiniai metodai. Naudotas statistinis paketas „STATISTIKA 5.0“. Apskaičiuotas p kriterijus, standartinis nuokrypis, dydžių vidurkiai, minimalios bei maksimalios požymio ribos.

Rezultatai

Nuo 1998 m. gruodžio iki 2000 m. gruodžio į tyrimą įtraukti 69 ligoniai. Nuodugni analizė atlikta 64 ligoniams, kurių amžiaus vidurkis – $68,2 \pm 10,42$ metų. Adjuvantinė chemoterapija skirta 25 ligoniams, jų amžiaus vidurkis – $65,08 \pm 10,61$ metų. Likusiems 39 ligoniams atlikta tik transuretrinė šlapimo pūslės rezekcija; jų amžiaus vidurkis – $70,23 \pm 9,92$ metų. Pirmą kartą diagnozuotas navikas buvo 38 (59,3 proc.) ligoniams, naviko ataugimas pradedant tyrimą 26 – (40,7 proc.). Visi ataugę navikai iki tiriamųjų įtraukimo į studiją buvo gydyti transuretrinėmis rezekcijomis. Ligonų charakteristika pagal amžių, lytį, T stadiją, diferenciaciją, navikų skaičių ir dydį, pirminis ar ataugęs, pateikiama 1 lentelėje. Vidutinis ligonių

1 lentelė. Ligonų charakteristika

		TŠPR plus doksorubicino grupė, N=25	Tik TŠPR grupė N= 39
Stadija:	Ta	8 (32%)	21 (53,8%)
	T1	17 (68%)	18 (46,2%)
Diferenciacija:	G1	11(44%)	29 (74,3%)
	G2	8 (32%)	9 (23,1%)
	G3	6 (24%)	1 (2,6%)
Navikų dydis:	<1 cm	9 (36%)	7 (17,9%)
	1–3 cm	9 (36%)	25 (64,2%)
	≥3 cm	7 (28%)	7 (17,9%)
Navikų skaičius:	1	13 (52%)	18 (46,2%)
	2–3	3 (12%)	13 (33,3%)
	>3	9 (36%)	8 (20,5%)
Navikų pobūdis:	pirminis	11(44%)	27 (69,2%)
	antrinis	14 (56%)	12 (30,8%)
Lytis:	vyras	18 (72%)	23 (59%)
	moteris	7 (28%)	16 (41%)
Amžius:	iki 50 metų	2 (8%)	2 (5,1%)
	50–59 metų	4 (16%)	2 (5,1%)
	60–69 metų	11 (44%)	10 (25,7%)
	70–79 metų	6 (24%)	19 (48,7%)
	vyresni kaip 80 metų	2 (8%)	6 (15,4%)

2 lentelė. Ligonų grupių ligos atsinaujinimo charakteristika

	Naviko ataugimų skaičius	Vidutinis laikas iki ligos pirmojo atsinaujinimo (mėn.)	Ligos atsinaujinimas per pirmuosius metus	Ligos atsinaujinimas per antruosius metus
TŠPR plius doksorubicino grupė, N=25	7 (28%)	14,4	3 (42,8%)	4 (57,2%)
Tik TŠPR grupė, N=39	13 (33,3%)	7,61	10 (76,9%)	3 (23,1%)

stebėjimo laikas I grupėje – 24,7±7,9 mėn., II grupėje – 21,8±7,6 mėn.

Laikas iki naviko pirmojo ataugimo. Navikas ataugo 20-čiai ligonių: 7 – I grupėje (28 proc.) ir 13 – II (33,3 proc.). Vidutinis laikas iki ligos pirmojo atsinaujinimo atitinkamai – 14,14±7,84 ir 7,61±4,4 mėn., $p>0,05$ (2 lentelė).

Laikas be ligos atsinaujinimo. I grupėje šis rodiklis statistiškai reikšmingai skiriasi nuo II grupės, $p<0,05$. Buvo atlikta detali grupių ligonių analizė pagal įvairius požymius: stadiją, diferenciaciją, navikų skaičių ir dydį, pirminis ar ataugęs. Pagal visus parametrus (išskyrus G3, kai navikas didesnis kaip 3 cm) vertinant p , buvo gauti statistiškai reikšmingi duomenys, rodantys palaikomojo gydymo pranašumą. Duomenys pateikti 3 lentelėje.

Progresavimas. Progresija į raumeninį sluoksnį (T2 stadija) nustatyta vienam I grupės ligoniui ir vienam – II grupės. Tai sudaro 4 proc. I grupėje ir 2,5

proc. II grupėje. Abiem atvejais skirtas gydymas aktyvu.

Ligonų išgyvenamumas. Dėl nepakankamai ilgo stebėjimo laiko šis rodiklis nelygintas. I grupėje vidutinis išgyvenamumas – 24,7±7,91 mėn.; II – 21,8±7,59 mėn. I grupėje vienas ligonis mirė po 6 mėnesių (dėl kitos lokalizacijos onkologinės ligos, kuri nebuvo žinoma įtraukiant į studiją).

Histologinis tyrimas. Visi preparatai buvo vertinti vieno specialisto. T2 vietoje anksčiau nustatyto T1 rasta dviem ligoniams, trims navikinių pakitimų nerasta, todėl šie tiriamieji buvo išbraukti iš tyrimo, penkiems tiriamiesiems buvo pakeistas diferenciacijos laipsnis.

Toksiškumas. Iš 25 ligonių, kuriems darytos doksorubicino instiliacijos, aštuoniems (32 proc.) pasireiškė šalutinių reiškinių: šešiams – nežymi dizurija ir hematurija, dėl kurios gydymo nutraukti nereikėjo; dviem ligoniams (8 proc.) šalutiniai reiškiniai buvo ryškesni: vienas ligonis dėl varginančio cheminio cistito simptomų atsisakė tolesnio gydymo po keturių instiliacijų, vienam ligoniui instiliacijos nutrauktos dėl atsiradusios alergijos po 10-tos instiliacijos.

3 lentelė. Ligonų grupių palyginimas pagal atskirus požymius ir laiką be ligos atsinaujinimo

Požymiai	Laikas be ligos
Bendras ligonių grupių palyginimas	$p=0,002$
Ta	$p=0,005$
T1	$p=0,001$
Pirminis navikas	$p=0,001$
Ataugęs navikas	$p=0,005$
Navikų skaičius:	
1	$p=0,002$
2–3	$p=0,001$
>3	$p=0,001$
Navikų dydis (cm):	
<1	$p=0,001$
1–3	$p=0,001$
>3	$p=0,181$
Diferenciacija:	
G1	$p=0,001$
G2	$p=0,008$
G3	$p=0,371$

Rezultatų aptarimas

Tyrimo duomenys patvirtina šiuo metu vyraujančias paviršinių šlapimo pūslės navikų gydymo taktikas. Adjuvantinė chemoterapija, kaip teigiama Europos urologų asociacijos nuorodose (11), turi didelę įtaką ligos atsinaujinimui. Net vienkartinė instiliacija pirmąją parą po TUR mažina naviko ataugimą iki 50 procentų. Vidutinis laikas iki naviko pirmojo ataugimo tarp grupių ligonių žymiai skiriasi (14,14 ir 7,61 mėn.), bet dėl mažo tiriamųjų skaičiaus atitinkamai – 7 ir 13 nėra statistiškai reikšmingas. Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį į tai, jog pagal priimtus naviko ataugimo rizikos kriterijus (4, 11), šios grupės skiriasi (4 lentelė). I grupėje yra daugiau vidutinės ir didelės rizikos grupėms priklausančių ligonių negu II grupėje, todėl galima manyti, kad, esant vienodoms grupių charakteristikoms, naviko ataugimo laikas skirtųsi dar labiau.

4 lentelė. Ligonų grupių palyginimas pagal ligos atsinaujinimo riziką

Rizikos grupės	TŠPR plus doksorubicino grupė, N=25	Tik TŠPR grupė, N=39
Maža rizika	3 (12%)	13 (33,3%)
Vidutinė rizika	17 (68%)	25 (64,1%)
Didelė rizika	5 (20%)	1 (2,6%)

Maža rizika – vienas navikas, TaG1, navikas iki 3 cm.

Vidutinė rizika – visi kiti navikai, Ta – T1, G1–G2, navikų dydis daugiau kaip 3 cm.

Didelė rizika – dauginiai navikai, T1G3, dažnai atsinaujinantys.

Gydytojų nuomonės skiriasi parenkant medikamentus adjuvantinei terapijai. Tarp doksorubicino ir mitomicino C dauguma autorių esminių skirtumų neranda, bet, esant didelės rizikos grupės navikams (T1G3), dažniausiai rekomenduojama imunoterapija (BCG), nors yra studijų, kurios nerekomenduoja adjuvantinės terapijos, kai yra T1G3 navikas (3). Atliekant šį tyrimą, vyrauja mažos ir vidutinės rizikos navikai, todėl yra pasirinktas doksorubicinas, juolab, kad Lietuvoje jis yra vienintelis kompensuojamas vaistas iš skiriamų intravezikinių instiliacijoms.

Mūsų buvo pasirinkta tuo metu plačiai naudota instiliacijų schema (1, 8, 9). Per pastaruosius dvejus metus pasirodė studijų, kur nurodoma, jog užtenka vienkartinės instiliacijos iki 6 val. po TŠPR, esant mažai naviko ataugimo rizikai. Esant vidutinės ir didelės rizikos navikams, instiliacijas rekomenduotina tęsti iki 6 mėn. Tos nuomonės laikomasi ir EUA

(European Urology Association) nuorodose (11). Gauti navikų ataugimo (31,2 proc.), progresavimo (3,5 proc.) rodikliai atitinka pateikiamus medicinos literatūroje (1, 2). Panašus šalutinių reiškinių dažnis (8 proc.) nurodomas ir didelėse studijose (6, 7).

Išvados

1. Yra tendencija ilgesniam laikui iki ligos pirmojo atsinaujinimo I grupėje (TŠPR plus doksorubicinas).

2. Ilgesnis statistiškai reikšmingas laikas be ligos atsinaujinimo yra I grupėje.

3. Atsižvelgiant į ilgesnį laiką iki ligos pirmojo atsinaujinimo, ilgesnį laiką be ligos atsinaujinimo trukmę, rekomenduotinos doksorubicino intravezikinės instiliacijos, kaip saugus ir efektyvus gydymo būdas esant paviršiniams šlapimo pūslės pereinamojo epitelio navikams. Ligos atsinaujinimo ir progresijos dažniui adjuvantinės terapijos įtakos nepastebėta.

Treatment of superficial transitional cell bladder carcinoma. Long-term results of trial comparing transurethral resection alone and adjuvant chemotherapy with Doxorubicin

Daimantas Milonas, Jonas Mickevičius, Ramūnas Mickevičius, Arūnas Motiejūnas,
Deimantas Šukys, Inga Gudiniavičienė¹

Urology Clinic of Kaunas Medical University Hospital,

¹*Pathology Clinic of Kaunas Medical University Hospital*

Key words: bladder carcinoma, adjuvant therapy, Doxorubicin.

Summary. Objective. We compared the efficacy of transurethral resection alone or transurethral resection followed by bladder instillations of Doxorubicin for 1 year in patients with superficial bladder carcinoma, and followed them long term for the incidence of recurrence and progression to muscle invasion.

Materials and methods. Between December 1998 and December 2000 a total of 69 patients with superficial transitional cell carcinoma of bladder participated in this prospective study. Final analysis of treatment results included 64 patients. Doxorubicin was administered to 25 patients, 39 patients were treated only by TUR. Patients were followed by control cystoscopy.

Results. The mean follow-up was 22.95 months; SD 7.79. Mean time to first recurrence in Doxorubicin group was 14.14 months; SD 7.84, in TUR alone group – 7.61 months; SD 4.4; $p > 0.05$. Disease free survival was significantly prolonged in Doxorubicin group; $p < 0.05$. There are no significant difference to comparison recurrence rate and progression rate between two groups.

Conclusions. In regard to time of first recurrence and disease free survival this study indicates that adjuvant chemotherapy with Doxorubicin is superior to transurethral resection alone. However, progression in stage or recurrence rate was not influenced by the treatment regimen.

Correspondence to D. Milonas, Clinic of Urology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania

Literatūra

1. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schröder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant Chemotherapy for Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Long-term Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial Comparing Doxorubicin, Ethoglucid and Transurethral Resection alone. *J Urol* 1997;158:378-84.
2. Boufflioux Ch, Denis L, Oosterlinck W, Viggiano G, Vergison B, Keuppens F, et al. adjuvant Chemotherapy of Recurrent Superficial Transitional Cell Carcinoma: Results of a European Organization for Research on Treatment of Cancer Randomized Trial Comparing Intravesical Instillation of Thiotepa, Doxorubicin and Cisplatin. *J Urol* 1992;148:297-301.
3. Zungri E, Martinez L, Da Silva EA, Pesqueira D, de la Fuente Buceta A, Pereiro B. T1 GIII Bladder Cancer Management with Transurethral Resection Only. *Eur Urol* 1999;36:380-5.
4. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate Analysis of the Prognostic Factors of Primary Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 2000;163:73-8.
5. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C, et al. Significance of Bladder Biopsies in Ta, T1 Bladder Tumors: A Report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cooperative Group. *Eur Urol* 1999; 35:267-71.
6. Boufflioux Ch, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Boeken Kruger C, de Pauw M, et al. Intravesical Adjuvant Chemotherapy for Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Trials with Mitomycin C and Doxorubicin Comparing Early Versus Delayed Instillations and Short-term Versus Long-term Treatment. *J Urol* 1995; 153:934-41.
7. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Boufflioux C, van der Meijden A, Parmar MKB, et al. A Combined Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council Randomized Clinical Trials for the Prophylactic Treatment of Stage TaT1 Bladder Cancer. *J Urol* 1996;156:1934-41.
8. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y, Otani T, Itoh H, Kobayashi H, et al. A Randomized Study of Short-versus Long-Term Intravesical Epirubicin Instillation for Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1998;33:285-9.
9. Schwaibold H, Pichlmeier U, Klingenberg HJ, Hulan H. Long-Term Follow-Up of Cytostatic Intravesical Instillation in Patients with Superficial Bladder Carcinoma. *Eur Urol* 1997;31:153-9.
10. Fujii Y, Fukui I, Kihara K, et al. Significance of Bladder Neck Involvement on Progression in Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1998;33:464-9.
11. Oosterlinck W, Lobel B, Jacke G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on Bladder Cancer European Association of Urology, 2001.

Straipsnis gautas 2002 01 30, priimtas 2002 03 15

Received 30 January 2002, accepted 15 March 2002