КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Klinichna khirurgiia. 2020 January/February;87(1-2):100-103.

DOI: 10.26779/2522-1396.2020.1-2.100

Повний регрес низькодиференційованого рецидивного раку сечового міхура у відповідь на два цикли неoad'ювантної поліхіміотерапії**П. Г. Яковлев¹, С. В. Сливка², В. В. Чистяков³, І. В. Глоба²**¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,²Київська клінічна лікарня №3 на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»,³Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ**Complete regress of a low-differentiated recurrence of the bladder cancer as the answer on two cycles of neoadjuvant polychemotherapy****P. G. Yakovlev¹, S. V. Slyvka², V. V. Chystiakov³, I. V. Globa²**¹Bogomolets National Medical University, Kyiv,²Kyiv clinical railway hospital No 3 at the branch "Center of health care" of PJSC "Ukrzaliznytsya", Kyiv,³Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Радикальна цистектомія (РЦЕ) є стандартом лікування хворих із м'язово-інвазивним раком (МІР) сечового міхура (СМ) [1, 2] та характеризується високими показниками виживаності у разі локалізації процесу в органі [3, 4]. Проте половина хворих перебуває у групі ризику прогресії внаслідок наявних мікрометастазів на момент виконання операції [5]. Періопераційна поліхіміотерапія (ПХТ) у доопераційному та післяопераційному режимах застосовується з метою покращення показників виживаності цих хворих, проте частота застосування зазначених методів лікування низька [6], незважаючи на наявні дані мета-аналізів [7] та клінічні рекомендації 1-го рівня доказовості для застосування неoad'ювантної ПХТ [1]. Комбінований підхід до лікування найбільш агресивних злоякісних пухлин СМ (низькодиференційованих м'язово-інвазивних), що включає передопераційну цисплатин-вмісну ПХТ та РЦЕ, може сприяти отриманню найкращих онкологічних результатів лікування.

Наводимо клінічне спостереження повного регресу масивної м'язово-інвазивної низькодиференційованої злоякісної пухлини СМ внаслідок проведення передопераційної ПХТ за схемою GC. Хворий отримав два цикли лікування один раз на місяць у таких дозах: гемцитабін – 1000 мг/м² внутрішньовенно на 1, 8-му та 15-ту добу циклу та цисплатин – 70 мг/м² внутрішньовенно на 2-гу добу циклу. Через місяць після завершення хіміотерапевтичного лікування хворому була виконана радикальна цистпростатектомія з роз-

ширеною лімфодисекцією до рівня вічка нижньої брижової артерії з формуванням ортотопічного сечового резервуара із сегмента здухвинної кишки за методикою U. E. Studer [8].

Хворий О., 56 років, звернувся на кафедру урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця зі скаргами на постійний тупий ниючий біль у промежині та низу живота протягом декількох місяців, частішого сечовипускання, періодичні домішки крові у сечі, а також тупий біль у поперековій ділянці справа, що з'явився місяць тому. Соматичний статус хворого задовільний, оцінений за шкалою ECOG в 0 балів, індекс маси тіла 30 кг/м². За місцем проживання хворий отримував симптоматичне протизапальне лікування. Відомо, що протягом попереднього року хворий двічі був оперований в обсязі трансуретральної резекції СМ з приводу тотальної безболісної гематурії внаслідок пухлинного ураження СМ. На момент звернення в клініку за даними комп'ютерної томографії (КТ) у хворого наявні масивне пухлинне ураження на всю товщу правої стінки СМ розмірами 38 × 75 мм із залученням вічка правого сечовода та правобічний уретерогідронефроз з нефункціонуючою ниркою (рис. 1). Даних про ураження лімфатичних вузлів та віддалених органів немає. Показники крові в межах вікової норми. Кліренс креатиніну 75 мл/хв. За даними аналізу сечі – мікрогематурія.

23.07.2019 р. хворому накладена черезшкірна пункційна нефростомна справа. При подальшому післяопераційному спостереженні добовий дебіт сечі по нефростомі

Рис. 1.

КТ хворого О. на момент госпіталізації до клініки:

А – тривимірна реконструкція органів сечовидільної системи, яка демонструє нефункционуючу праву нирку та зменшення об'єму СМ внаслідок ураження злоякісною пухлиною; Б – екскреторна фаза КТ, яка демонструє розміри ураження СМ пухлиною по правій стінці; В – артеріальна фаза КТ СМ з пухлиною; Г – уретерогідронефроз з правого боку, відсутність екскреції правою ниркою.

дорівнював діурезу із СМ з відносною щільністю сечі, порівнянню із щільністю сечі із СМ.

25.07.2019 р. хворому виконані трансуретральна ревізія та біопсія СМ. Отримана гістологічна верифікація – злоякісна уротеліальна пухлина СМ G3 з інвазією у м'язовий шар. Встановлено діагноз: рецидив раку СМ pT2bN0M0, стадія II.

Хворому призначено та проведено два курси ПХТ за схемою GC з подальшою радикальною цистпростатектомією, розширеною лімфодисекцією та формуванням ортотопічного сечового резервуару із сегмента здухвинної кишки за методикою U. E. Studer.

Результати повторної КТ органів малого тазу, черевної та грудної порожнин через три тижні після

завершення останнього курсу ПХТ (рис. 2) свідчили про повний регрес раку СМ внаслідок проведеного цитотоксичного лікування. Ознак пухлинного ураження СМ, лімфатичних вузлів регіонарних та віддалених груп, віддалених органів немає, правий сечовід повністю прохідний, даних за уретерогідронефроз справа немає.

Побічних вегетативних реакцій на проведення хімотерапії хворий не відмічав, за результатами аналізу крові реєструвалася помірна лейкопенія.

27.09.2019 р. хворому виконана операція – радикальна цистпростатектомія, розширена лімфодисекція до рівня нижньої брижової артерії, тонкокишкова ортотопічна пластика сечового резервуару за методикою U.

Рис. 2.
КТ хворого О.

після завершення двох циклів ПХТ за схемою GC.
Наявні радіологічні дані за повний регрес пухлини правій
стінки СМ з відновленням прохідності правого сечовода та
зникненням уретерогідронефрозу.

Рис. 3.

Дані КТ хворого О.

через три місяці після неoad'ювантної ПХТ
та РЦЕ з тонкокишковою пластикою СМ:

А – тривимірна реконструкція органів сечовидільної системи,
яка демонструє задовільний пасаж сечі по верхніх сечових
шляхах та ємний сечовий резервуар; Б – екскреторна фаза
КТ, яка демонструє задовільну форму та ємність сечового
резервуара.

E. Studer. За результатами гістологічного дослідження видаленого СМ ознак злоякісного процесу в СМ не виявлено, тобто отримана патологічна стадія pT0. У видалених лімфатичних вузлах усіх груп ознак метастатичного ураження не виявлено (pN0). Таким чином, констатували повну патологічну відповідь м'язово-інвазивного низькодиференційованого рецидивного раку СМ на неoad'ювантну ПХТ.

Уретральний катетер із сечового резервуара видалений на 12-ту добу після операції. У задовільному стані на 14-ту добу хворий виписаний із стаціонару.

Контрольний огляд та КТ усього тіла проведені через три місяці після операції (рис. 3). Хворий відмічає повне утримання сечі як вночі, так і вдень та задовільне сечовипускання кожні 3–4 години. Місткість сечового резервуара за даними КТ – 400 мл. Розширення сечоводів та по-

рожнистих систем нирок немає з обох боків. Даних про рецидив та прогресію раку не виявлено. Хворий повернувся до повноцінної праці, вважає себе повністю соціально адаптованим.

Якщо злоякісний процес локалізується в органі, РЦЕ забезпечує 10-річну канцер-специфічну виживаність у 92% хворих із стадією pT2a та у 73% хворих із стадією pT2b [3]. Втім, більше половини хворих із МІР помирають від прогресії до метастатичної форми хвороби [9]. У 41% хворих із раком, локалізованим в органі, після РЦЕ відбувається підвищення стадії хвороби до місцево-поширеного процесу [10], у 22% – до метастатичної форми з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів [11], що значно погіршує показники довгострокової виживаності. Це вимагає проведення системного хіміотерапевтичного лікування. Рандомізовані контрольовані дослідження демонструють достовірне покращення на 5–10% показників виживаності хворих при проведенні неoad'ювантної цисплатин-вмісної ПХТ [12, 13]. Це підтверджується мета-аналізом, що включає дані 3285 хворих із 15 рандомізованих досліджень [14]. Незважаючи на відсутність даних 1-го рівня доказовості, дані популяційних досліджень [9, 15] та мета-аналіз даних рандомізованих досліджень ад'ювантної ПХТ при раку СМ [15] вказують на те, що ад'ювантна ПХТ також приводить до покращення показників виживаності хворих, і ці результати порівнянні з результатами неoad'ювантної ПХТ [16]. Таким чином, періопераційна хіміотерапія на основі цисплатину є стандартом лікування хворих із МІР СМ [17].

Незважаючи на представлені переваги застосування перед- та післяопераційної цисплатин-вмісної ПХТ, частота застосування цих методів залишається невисокою. Якщо ад'ювантну ПХТ стабільно застосовують у 20% хворих, то частота призначення неoad'ювантної ПХТ зростає серед хворих, яким планується виконання РЦЕ [6].

Згідно із сучасними даними частота патологічної повної відповіді сягає 30% у хворих, які отримують неoad'ювантну ПХТ з приводу МІР СМ [18]. Проте не можуть бути кандидатами для цисплатин-вмісної ПХТ хворі із соматичним статусом, оціненим за шкалою ECOG у 2 і більше балів, з кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв, втратою слуху 2 ступеня і вище, нейропатією 2 ступеня і вище, серцевою недостатністю III функціонального класу [19]. Якщо ці ознаки наявні, хворому з місцево-поширеним або метастатичним раком показана лише РЦЕ в комбінації з іншими методами періопераційної терапії.

Нашим клінічним спостереженням ми наочно продемонстрували клінічну користь та нетоксичність застосування неoad'ювантної ПХТ для зменшення стадії МІР СМ до стану повного регресу злоякісної пухлини та досягнення оптимального результату комбінованого лікування.

Таким чином, неoad'ювантна ПХТ за схемою GC в обсязі двох циклів приводить до патологічної повної відповіді у вигляді регресу низькодиференційованого раку СМ, що уможливило виконання РЦЕ з ортотопічною тонкокишковою пластикою СМ, досягнення оптимального он-

кологічного результату та повної функціональної реабілітації хворого.

Підтвердження

Інформація про фінансування. Власні кошти.

Інформація про внесок кожного учасника.

Яковлев П. Г. – концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалів, написання тексту; Сливка С. В., Чистяков В. В. – збір та опрацювання матеріалів, аналіз отриманих даних; Глоба І. В. – збір та опрацювання матеріалів.

Потенційний конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів.

References

1. Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Comprat E, Cowan NC, Gakis G, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona.: EAU Guidelines Office, Arnhem, Netherlands; 2019. Available from : https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/#7_8.
2. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(9):1041–53. doi: 10.6004/jncn.2018.0072.
3. Hautmann RE, de Petroni RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012;61(5):1039–47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
4. Ghandour R, Singla N, Lotan Y. Treatment Options and Outcomes in Nonmetastatic Muscle Invasive Bladder Cancer. Trends Cancer. 2019;5(7):426–39. doi: 10.1016/j.trecan.2019.05.011.
5. Raphael MJ, Booth CM. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Underused across the 49. Can Urol Assoc J. 2019;13(2):29–31. doi: 10.5489/cuaj.5827.
6. Krabbe LM, Westerman ME, Margulis V, Raj GV, Sagalowsky AI, Courtney K, et al. Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Can J Urol. 2015;22(4):7865–75. PMID: 26267024.
7. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kbler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2018;36(2):43–53. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.10.002.
8. Studer UE, Varol C, Danuser H. Orthotopic ileal neobladder. BJU Int. 2004;93(1):183–93. doi:10.1111/j.1464-410x.2004.04641.x.
9. Booth CM, Siemens DR, Li G, Peng Y, Tannock IF, Kong W, et al. Perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A population-based outcomes study. Cancer. 2014;120(11):1630–8. doi: 10.1002/cncr.28510.
10. McLaughlin S, Shephard J, Wallen E, Maygarden S, Carson CC, Pruthi RS. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Int Braz J Urol. 2007;33(1):25–32. doi: 10.1590/s1677-55382007000100005.
11. Audenet F, Sfakianos JP, Waingankar N, Ruel NH, Galsky MD, Yuh BE, et al. A delay ≥ 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. Urol Oncol. 2019;37(2):116–22. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.11.011.
12. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859–66. doi: 10.1056/NEJMoa022148.
13. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK, Trialists ICo, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011;29(16):2171–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
14. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist. 2016;21(6):708–15. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0440.
15. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(1):76–86. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71160-X.
16. Booth CM, Tannock IF. Benefits of Adjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. JAMA Oncol. 2015;1(6):727–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1210.
17. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol. 2016;34(16):1945–52. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9797.
18. Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V, Aeron R, Sharma A, Singh V. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade. Asian J Urol. 2019;6(3):222–9. doi: 10.1016/j.ajur.2018.06.006.
19. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol. 2011;12(3):211–4. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8.

Надійшла 12.11.2019