

TRATAMENTUL ADJUVANT CHIMIO-IMUNOTERAPEUTIC IN TUMORILE VEZICALE SUPERFICIALE

I.Dumbraveanu, C.Lupașco, E.Ceban, V.Ghicavii, R.Țurcan, C.Spînu, A. Tanase
Clinica Urologie, Hemodializă și Transplant Renal SCR

Summary

Intraveziucal chemo and imunotheapy can reduce recurrence rates of bladder tumors. The intraveziucal imunotheapy or chemotherapy is indicated for patients with high risc of tumors recurrence in the bladder (multiple tumors, G2-3 tumors). An investigation on 74 patient with superficial bladder cancer is presented. The rezults of the treatment are analyzed.

Actualitatea

Tratamentul tumorilor vezicii urinare are 3 obiective principale: eradicarea bolii existente; prevenirea recidivelor tumorale și prevenirea invaziei musculare și a metastazelor. Tratamentul primar, unanim acceptat, al tumorilor vezicale superficiale este rezecția transuretrala (TUR.V). Deoarece rata de recidivă și progresie după rezecția transuretrală simplă, continuă să rămână mare au fost propuse mai multe modalități terapeutice adjuvante, care au scopul de a îmbunătăți rezultatele tratamentului chirurgical.

Scopul studiului

Stabilirea eficacității tratamentului adjuvant în tumorile vezicale superficiale, aplicat după intervenții chirurgicale deschise sau endoscopice.

Material și metode

În perioada 1995 - 2002 am efectuat un studiu pe un grup de 76 pacienți cu tumori vezicale superficiale la care după intervenția chirurgicală s-au practicat instilațiile intravezicale cu agenți chimio sau imunoterapeutici. Perioada de urmărire a fost între 6 și 36 de luni. Din 76 pacienți, 18 au fost de sex feminin și 58 de sex masculin. Limitele de vârstă ale pacienților au fost între 28 și 68 ani, cu o vârstă medie de 52,5 ani. 31 pacienți (39%) au avut tumori vezicale superficiale primare, iar 45 pacienți (61%) tumori vezicale recidivate. Tumori vezicale unice am semnalat în 19 cazuri (22%), iar tumori vezicale multiple în 57 cazuri (78%). Repartiția stadiului și a gradului tumoral a bolnavilor a fost următoarea:

- Ta - 25 pacienți (33 %)
- T1 - 40 pacienți (53 %)
- Tx - 11 pacienți (14%)
- G1 - 7 pacienți (9%)
- G2 - 19 pacienți (25%)
- G3 - 29 pacienți (38 %)
- Gx - 22 pacienți (29%)

Am utilizat următorii agenți chimio sau imunoterapeutici:

- Thiotepa (Girostan) - 29 pacienți.
- Farmorubicină - 6 pacienți.
- BCG- 35 pacienți.

Alte droguri (interferon, MitomicinaC, adriamiciana) - 6 pacienți. Instilațiile intravezicale cu BCG - 150mg, elaborat de Institutul Cantacuzino din București, sau la institutul Gamaleia (Moscova) precum și cu Farmorubicină (30-50mg dizolvate în 50ml ser fiziologic) au fost efectuate la un interval de 2-3 săptămâni post TUR.V., sau 3-4 săptămâni de la operația deschisă. Vezica urinară a fost expusă agentului chimio sau imunoterapeutic timp de 2 ore. În total au fost efectuate câte 6 instilații la un interval de 1 săptămână. Prima instilație cu Girostan (30mg dizolvate în 50 ml ser fiziologic) am efectuat-o la un interval de 2 săptămâni post TUR.V, apoi la fiecare 3 zile, în total 7 instilații. Timpul de expunere al vezicii urinare a fost identic cu cel anterior. Toți pacienții au fost supuși controalelor periodice conform protocolului stabilit.

Rezultate

Instilațiile intravezicale au fost bine tolerate de majoritatea bolnavilor. Efectele secundare locale cistite chimice sau induse BCG, au apărut la 18 pacienți (24%), repartizate astfel: la 10 pacienți (53%) după instilații cu BCG, la 4 pacienți (13,7%) după instilațiile cu Girostan, și la 1 pacient după instilație de Farmorubicină. Nu am semnalat efecte secundare generale importante. La 13,3% din pacienți

instilațiile intravezicale cu BCG a produs pusee febrile (peste 38° C), dar ele au fost tranzitorii și nu au necesitat instituirea tratamentului specific.

În decursul perioadei de urmărire 23 pacienți (31,5%) au prezentat recidive tumorale. Rata de recidivă, dependentă de drogul utilizat a fost următoarea: 26,6% pentru BCG, 16,6% pentru Farmorubicină și 41,3% pentru Girostan. La 5 pacienți (17,2%), la care s-au practicat instilații intravezicale cu Girostan am remarcat o progresie a stadiului, iar la 3 pacienți (10,3%) a gradului tumoral.

Discuții

Tratamentul chirurgical poate îndepărta radical tumorile vezicale aflate în stadiul neinfiltrativ. Dar o rezecție a vezicii urinare, chiar foarte corect efectuată, nu poate influența caracterul policronotrop al tumorilor vezicale și potențialul de apariție al unor noi tumori. De aceea este obligatorie efectuarea tratamentului adjuvant local. Acestei terapii adjuvante, în ultimul timp, i se atribuie un rol tot mai important, deoarece reduce semnificativ rata de recidivă și de progresie a bolii.

Comparativ cu alte studii multicentrice, experiența noastră în aplicarea tratamentului adjuvant chimio sau imunoterapeutic este modestă. Am efectuat un studiu pe 76 pacienți cu TVS, care au efectuat după intervenția chirurgicală instilații intravezicale cu Thiotepa, Farmorubicină și BCG, urmăriți între 6 și 36 de luni. Rata de recidivă după aplicarea terapiei adjuvante a fost de 31,5%. Majoritatea pacienților cu instilații intravezicale postTUR.V. au avut tumori vezicale multiple, cu un grading mare și stadiul T1, care recidivează după datele din literatură în proporție de 57 - 83%. Este evident că utilizarea terapiei adjuvante intravezicale reduce semnificativ rata recidivelor tumorale. Din cauza numărului mic de pacienți nu putem compara influența diverselor droguri asupra ratei de recidivă. Datele din literatură arată că, atât chimioterapia, cât și imunoterapia pot să scadă rata de recidivă. Witejs consideră că, deși chimioterapia influențează întotdeauna timpul primei recidive, aceasta nu influențează progresia și supraviețuirea. În același timp, câteva studii mai recente, arată că terapia de menținere cu BCG (instilații vezicale la 1 lună și/sau 3 luni timp de 1-2 ani) influențează prognosticul și supraviețuirea. Heer a urmărit timp de 10 ani un lot de pacienți cu risc crescut de cancer vezical și a arătat că doar 21% din bolnavii tratați cu BCG au prezentat progresie, în comparație cu 45% din grupul de control.

În profilaxia TVS, prin instilații intravezicale, nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții tratați cu Thiotepa, Epirubicină, sau Mitomicină C.

Comparând eficacitatea BCG cu cea a agenților chimioterapeutici, toți autorii citați arată efectul net superior al instilațiilor BCG și recomandă utilizarea lui în caz de eșec al chimioterapiei. Excepție face studiul lui Debruyne și colab., în care nu se arată nici o diferență între tratamentul cu Mitomicină C și BCG-Rib. După o urmărire medie de 21 luni, rata de răspuns complet a fost de 67% pentru BCG și de 71% pentru Mitomicină C. În același timp se arată că chimioterapia intravezicală cu Mitomicină C, timp de 6 luni, produce mai puține efecte adverse decât imunoterapia cu BCG.

Concluzii

Actul chirurgical nu poate influența caracteristica policronotropă a tumorilor vezicale, potențialul de apariție și a dezvoltării de noi tumori. Practicarea concomitentă a tratamentelor adjuvante locale a permis reducerea ratei de recidivă tumorală la 31,5% la pacienții cu risc crescut (tumori T1, recidivate, extinse și/sau multiple, tumori G3.). În baza experienței acumulate recomandăm utilizarea terapiei adjuvante locale cu scop de profilaxie a recidivelor tumorale.

Bibliografie.

1. Beduk Y; Yaman LS; Baltacı S; Muftuoglu YZ; Yurdakul T; Gogus O.: "Selection of patients for intravesical therapy for superficial bladder cancer." *Int Urol Nephrol* 1994 26 (5) p5238
2. De Kavoissi IR, Torens RD.: "Rezult of 5 weekly intravesical Bacillus Calmette-Guérin instillation on the treatment of superficial bladder cancer." *J. Urol.* 1988. Nr. 139. P 935 -938.
3. Fujita K.: "Intravesical antitumor therapy immediately after transurethral resection of bladder cancer." *Int J Urol* 1994 1 (4) p341-4.
4. Lamm DL; Crawford ED; Blumenstein B.: "Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a randomized prospective southwest oncology group study." *Congres de l'ASCO* 1992 11 (203) abstract 627.
5. Maroy B; Stefaniak X; Gerad C et al.: "Interet de la chimiotherapie endovezicale systématique par mitomicine C dans les tumeurs superficielles de la vessie." *Progress en Urologie.* 1996. Vol 6 (5). Suppliment 1 . p41A.
6. Morales A; Eide decer D; Bruce AW.: "Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors." *J Urol* 1976. 116. p180-186.
7. Morales A; Nickel JC.: "Immunotherapy for superficial bladder cancer. A developmental and clinical overview." *Urol Clin North Am* 1992. 19(3) p549-556.
8. Pagano F; Passi P; Milami C.: "A low dose Bacillus Calmette Guérin regimen in superficial

- bladder cancer therapy." J Urol. 1991 146 p32-5.
- 9.Vegt PD; Debruyne FM; van der Meijden AP.: "Bacillus CalmetteGuerin in superficial bladder cancer: consensus and controversies." Eur Urol 1995 27(2) p89-95.
- 10.WitjesJA.: "Prognosis and treatment of superficial bladder cancer". Drukkery Quickprint . Thesis Nimegen. 1993.

TRATAMENTUL HIPERTROFIEI BENIGNE A PROSTATEI CU PREPARATUL DALFAZ

(EXPERIENȚĂ PERSONALĂ)

I.Dumbaveanu, Iu.Nicu, R.Țurcanu, A.Oprea, M.Popov, V.Punga, A.Gaur
Clinica Urologie SCR, Policlinica municipală Nr.1, Policlinica CCSMS

Summary

Selective α_1 -adrenoblokere are thought promising in current conservative treatment of benign prostatic hiperplasia (BPH). The trial of Alfuzosin (Dalfaz) included 26 BPH patients with irritative and obstructive symptoms. The Dalfaz has a favorable effect on BPH: it improved quality of life, relieved obstructive symptoms, reduced amount of residual urine.

Actualitatea

Hipertrofia benignă a prostatei (HBP) are o incidență mare la pacienții vârstnici. Conform datelor literaturii constituie circa 14 % la bărbații sub 50 ani, 50% între 60-69 ani și de 80% la bărbații în vârstă de 75-80 ani (1,2).

Metodele de tratament ale HBP se împart:

- Supraveghere dinamică
- Tratament medicamentos
- Metode de tratament chirurgical

Remediile medicamentoase ocupă un loc deosebit în tratamentul HBP. La ora actuală și piața farmaceutică a R.Moldova dispune de multe preparate utilizate în tratamentul HBP.

Scopul studiului

Analiza experienței personale în tratamentul HBP cu preparatul "Dalfaz" (alfuzosin) (Sanofi Sintelabo)

Material și metode

Studiul s-a realizat pe un lot de 26 pacienți cu HBP, în perioada ianuarie - iulie 2002. Vârsta medie a pacienților a fost de 57 ani, cu limite cuprinse între 48 și 72 ani.

Protocolul de investigație a pacienților a inclus: aprecierea indexului IPSS și a calității vieții, tuseul rectal, determinarea fluxului urinar maxim (Qmax), PSA, sumar urină, opțional urocultura și renografia cu izotopi radiocativi, examinarea ecografică transabdominală și transrectală cu determinarea urinei reziduale, aprecierea T/A.

Criteriile de selecție a pacienților au fost: predominarea acuzelor iritative, IPSS între 8 și 20, volumul prostatei sub 50 cm³, urina reziduală sub 100 ml și PSA sub 4 ng/ml.

Criterii de excludere: Prezența complicațiilor adenomului de prostată care impun tratament chirurgical (hematurie repetată, litiază vezicală, ureterohidronefroză bilaterală, IRC, etc..) Prezența infecției urinare nu a fost o contraindicație, dar concomitent a fost tratată conform principiilor tratamentului antibacterian.

Din 26 pacienți 12 (46%) au urmat în antecedente tratament medicamentos, fitoterapeutic (Peponen, Trianol), iar 2 au fost supuși intervenției chirurgicale.

Am administrat preparatul Dalfaz 5 mg de 2 ori, după masă, la interval de 12 ore - la 10 pacienți, la 16 pacienți administrarea a început cu 5 mg seara timp de 1 săptămână, apoi în absența efectelor adverse de 2 ori.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat conform protocolului prezentat mai sus la un interval de 1 lună, 3 și 6 luni.

Rezultate

Din 26 pacienți incluși în lot, evaluarea la 3 luni de tratament s-a efectuat la 23, la 6 luni la 18. Motivele abandonării tratamentului au fost: Absența eficacității sau ameliorare nesemnificativă