

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЫШЕЧНОНЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А. А. ЗИМИЧЕВ¹, И. В. ЧЕРНЫШЕВ², Р. С. НИЗАМОВА¹, Е. С. ГУБАНОВ¹

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Сведения об авторах:

Зимичев Александр Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Самарского государственного медицинского университета, e-mail: Zimichew@mail.ru

Чернышев Игорь Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: ivchernyshev@fgu-obp.ru

Низамова Румия Сахабовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Самарского государственного медицинского университета, e-mail: nizamovars@ya.ru

Губанов Евгений Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Самарского государственного медицинского университета, e-mail: samara-urology@mail.ru

Применили в лечении пациентов с раком мочевого пузыря стадий T1N0M0 ТУР + ТУЭВ и внутрипузырную адьювантную химиотерапию доксорубицином сразу после операции, затем 3 раза с 7-дневным интервалом, после 1 раз в месяц первый год в дозе 40 мг, а второй год - по 20 мг 1 раз в месяц. При анализе результатов лечения применили разработанную систему псевдомногофакторного анализа. В исследовании доказано, что применение пролонгированной внутрипузырной химиотерапии позволяет оптимизировать терапию рака мочевого пузыря. Рецидив обнаружен всего в 2,5% случаев, а пятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 97,5%.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, химиотерапия.

Введение

На прогноз заболевания, частоту последующего рецидивирования опухоли, возникновение осложнений терапии, и, в конце концов, на выживаемость во многом влияет и выбор оптимального подхода к лечению. Трансуретральная резекция (ТУР) – хирургическое вмешательство, которое проводится для диагностики, стадирования и лечения немусечноинвазивного рака мочевого пузыря [1]. Хотя ТУР является часто выполняемой операцией, почти всегда имеет место вероятностный подход к распространению и границам опухоли. Устраняет данное ограничение вторая, повторная, ре-резекция, выполняемая после первичной ТУР, особенно при опухолях высокого риска [2]. Успешное лечение рака мочевого пузыря основано на трех основополагающих принципах – одном, зависящем от другого. Во-первых, все видимые папиллярные новообразования должны быть полностью резецированы. Во-вторых, в борьбе с микроскопическими резидуальными опухолями хороший эффект имеет местная химиотерапия. Важным моментом является то, что влияние на исход НМРМП имеет морфологическая оценка опухоли. В одном из исследований указано на то, что собственная пластинка слизистой мочевого пузыря не определяется более чем в 51% препаратов [3]. Частота резидуальных

опухолей, выявленных по данным ре-ТУР, варьирует от 27 до 78% [1 – 4]. Персистенция заболевания при стадии Tа составляет 27-72%, при T1 – 33-78%. Множественность поражения, а также низкая степень дифференцировки увеличивают риск неполной резекции [4]. Несмотря на обоснованную тактику лечения, поверхностный рак мочевого пузыря прогрессирует до мышечного слоя в 20-30% случаев, обычно в течение 5 лет. Выполнение цистэктомии до инвазии в мышечный слой ухудшает показатель выживаемости [3]. Отсутствие опухоли по данным повторной ТУР обусловило низкий процент рецидивов, большую длительность безрецидивного периода и меньшую частоту прогрессии по сравнению с пациентами, которым проводилась единственная операция [5].

Целью исследования является оптимизация органосохраняющего лечения поверхностного рака мочевого пузыря с использованием хирургического лечения и выполнении пролонгированной внутрипузырной химиотерапии в адьювантном режиме.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось методом случай-контроль. Исходным материалом исследования служили 565 больных с неинвазивным раком мочевого пузыря T1N0M0G1-3, получавший

лечение в клинике урологии СамГМУ в период с 2000 – 2010 гг. На стадии опухоли T1N0M0G1 на лечении было 183 пациента. Всем больным выполнено органосохраняющее лечение. Причем резекция мочевого пузыря выполнена у 102 пациентов, а ТУР – у 81 человека. На стадии опухоли T1N0M0G2 на лечении было 315 больных. Органосохраняющее лечение выполнено 311 пациентам, а цистэктомия – 4 больным. Резекция мочевого пузыря выполнена 166 пациентам, а ТУР – 145. На стадии опухоли T1N0M0G3 на лечении было 67 человек. Органосохраняющее лечение выполнено 60 пациентам, а цистэктомия – 7. Резекция мочевого пузыря выполнена 32 больным, а ТУР – 28.

Схема внутрипузырной терапии включает 1 введение 40 мг доксорубицина сразу после ТУР, 4 инстилляций по 40 мг в первый месяц с интервалом в 1 неделю, затем - инстилляций 1 раз в месяц первый год по 40 мг, последующий год - по 20 мг 1 раз в месяц [6]. В послеоперационном периоде в течение 5 лет осуществлялся мониторинг больных для выявления рецидива заболевания.

Оценки влияния метода лечения на исход заболевания определена с использованием монофакторного дисперсионного анализа. Пусть X некоторая генеральная совокупность, на которую может влиять некоторый качественный фактор F , имеющих p уровней F_1, F_2, \dots, F_p . Однофакторный дисперсионный анализ применяют чтобы выявить, оказывает ли существенное влияние фактор F на величину X . Для этого сравнивают факторную дисперсию $s^2_{\text{факт}}$ [7], порожденную воздействием фактора, и остаточную дисперсию $s^2_{\text{ост}}$, обусловленную случайными причинами. Если различие между этими дисперсиями значимо, то фактор F оказывает существенное влияние на совокупность X . В этом случае, для того чтобы выявить который из уровней фактора оказывает наибольшее влияние на совокупность X производят попарное сравнение средних, соответствующих различным значениям $F_i, i = 1, p$. Пусть число испытаний на различных уровнях различно, при этом на уровне F_1 произведено q_1 испытаний, на уровне F_2 произведено q_2 испытаний, ..., на уровне F_p произведено q_p испытаний. Для упрощения вычислений вместо отдельных наблюдений x_{ij}, i - номер испытания, j - номер уровня фактора, можно использовать $y_{ij} = x_{ij} - C$, где C - среднее всех наблюдений x_{ij} . Для выявления, существенно ли различаются дисперсии $s^2_{\text{факт}}$ и $s^2_{\text{ост}}$, следует проверить нулевую гипотезу $H_0: s^2_{\text{факт}} = s^2_{\text{ост}}$ с использованием критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Исходу лечения пациента с раком мочевого пузыря было присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления: 1 – безрецидивная выживаемость больного в течение 5 лет, 2 – возник рецидив рака мочевого пузыря в течение 5 лет.

Результаты исследования

Перспективным является применение сочетания ТУР и ТУЭВ мочевого пузыря в лечении больных раком мочевого пузыря. Нами был проанализирован объем проведенного оперативного вмешательства и его влияние на возможный рецидив и летальный исход при различных размерах опухоли (табл. 1 – 3).

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа установлено, что исход лечения больных раком мочевого пузыря различного размера зависит от выбранного объема хирургического лечения. Гипотеза $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}} 12,1$, что превышает $F_{\text{кр}} 1,8$, при уровне значения 0,05. Это означает, что вполне корректно сравнивать результаты лечения в группах, и чем M меньше, тем отдаленные результаты лучше. Оптимальные результаты лечения рака мочевого пузыря с размером опухоли меньше 2 см получены у пациентов, которым выполнена ТУР и ТУЭВ мочевого пузыря (средняя $M 1,15$), хуже результат ТУР мочевого пузыря (средняя $M 1,27$), результаты же сегментарной резекции в данной группе пациентов оказались самыми негативными (средняя $M 1,43$). В группе больных с размером опухолевого новообразования от 2 до 4 см также наилучшим образом показало сочетание трансуретральной электровапоризации с резекцией мочевого пузыря (средняя $M 1,18$) и оказалось намного лучше сегментарной резекции (средняя $M 1,51$) и трансуретральной резекции (средняя $M 1,63$). В группе пациентов с раком мочевого пузыря размерами 4 см и более также наиболее оптимально применение ТУЭВ с ТУР мочевого пузыря (средняя $M 1,27$). В то же время результаты просто ТУР совсем неудовлетворительные (средняя $M 2,21$). Проведение сегментарной резекции мочевого пузыря в отдельных случаях оправдано, т.к. ее результаты вполне приемлемы (средняя $M 1,74$).

В настоящее время применение комбинированного лечения актуально, поскольку может позволить снизить количество рецидивов рака мочевого пузыря. Нами предложен и апробирован у 41 пациента способ лечения рака мочевого пузыря, заключающийся в выполнении операции и внутрипузырной химиотерапии. Сначала выполнялась ТУР мочевого пузыря с трансуретральной электровапоризацией, а затем в течение 2 лет проводилась внутрипузырная химиотерапия доксорубицином по разработанной нами схеме. Проведено ретроспективное сравнение результатов нашей схемы лечения с изолированным оперативным лечением, сочетанием операции с системной полихимиотерапией и с комбинированным лечением. Сравнение проведено в идентичных гистопатологических группах.

На стадии опухоли T1N0M0G1 оперативное лечение выполнено 24 больным, комплексное – 150 пациентам и мультимодальное – 9. ТУР + ТУЭВ мочевого пузыря выполнена 12 пациентам, затем с течение 2 лет проводилась внутрипузырная химиотерапия доксорубицином по разработанной нами схеме. В зависимости от объема проведенной терапии различался и исход заболевания (табл. 4).

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа установлено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря на стадии T1N0M0G1 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}} 14,8$ превышает $F_{\text{кр}} 2,6$, при уровне значения 0,05. Оптимальным методом лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря на стадии T1N0M0G1 явилось сочетание ТУР с пролонгированной внутрипузырной

Таблица 1

Рецидив и летальный исход заболевания в зависимости от объема операции при размере опухоли менее 2 см

| Объем проведенной операции | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|--|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| ТУР мочевого пузыря | 101 | 26 | 25,7% | 1 | 1,0% |
| Резекция мочевого пузыря | 76 | 31 | 40,8% | 2 | 2,6% |
| ТУР мочевого пузыря + ТУЭВ мочевого пузыря | 58 | 9 | 15,5% | 0 | 0 |

Таблица 2

Рецидив и летальный исход заболевания в зависимости от объема операции при размере опухоли от 2 до 4 см

| Объем проведенной операции | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|--|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| ТУР мочевого пузыря | 139 | 76 | 51,3% | 12 | 8,6% |
| Резекция мочевого пузыря | 181 | 77 | 42,5% | 16 | 8,8% |
| Цистэктомия | 4 | 0 | 0 | 3 | 75,0% |
| ТУР мочевого пузыря + ТУЭВ мочевого пузыря | 62 | 10 | 16,1% | 1 | 1,6% |

Таблица 3

Рецидив и летальный исход заболевания в зависимости от объема операции при размере опухоли более 4 см

| Объем проведенной операции | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|--|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| ТУР мочевого пузыря | 14 | 12 | 85,7% | 5 | 35,7% |
| Резекция мочевого пузыря | 43 | 23 | 53,5% | 9 | 20,9% |
| Цистэктомия | 7 | 0 | 0 | 5 | 71,4% |
| ТУР мочевого пузыря + ТУЭВ мочевого пузыря | 34 | 8 | 23,5% | 1 | 2,9% |

химиотерапией (средняя М 1,22), хуже результаты у мультимодального лечения (средняя М 1,22). При сочетании операции с проведением системной полихимиотерапии средняя М 1,31. Если пациенту проведено только оперативное лечение – результаты неутешительны (средняя М = 2,0).

На стадии опухоли T1N0M0G2 различался объем лечения: оперативное (30 больных), комплексное (231 человек) и мультимодальное (54 пациента). ТУР и пролонгированная внутрипузырная химиотерапия выполнена 18 больным. В зависимости от объема проведенной терапии различался и исход заболевания (табл. 5).

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T1N0M0G2 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{набл} 16,4$ превышает $F_{кр} 2,6$, при уровне значения 0,05. Наиболее оптимальным методом органосохраняющего лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря на стадии T1N0M0G2 является выполнение ТУР с пролонгированной в/п химиотерапией (средняя М 1,0), хорошие результаты получены для мультимодального лечения (средняя

М 1,18), неплохие результаты получены для комплексного лечения (средняя М 1,47). Намного хуже применение изолированного оперативного вмешательства (средняя М 2,08).

На стадии опухоли T1N0M0G3 оперативное лечение выполнено 7 больным, комплексное – 22, мультимодальное – 31. ТУР и пролонгированная внутрипузырная химиотерапия выполнена 11 пациентам. В зависимости от объема проведенной терапии различался и исход заболевания (табл. 6).

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа установлено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T1N0M0G3 различаются достоверно. Лучшим методом лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря на стадии T1N0M0G3 является проведение ТУР в сочетании с пролонгированной внутрипузырной химиотерапией (средняя М 1,10), хуже сочетание операции с системной полихимиотерапией и лучевой терапией, еще хуже результаты оперативного лечения с применением неoadъювантной системной полихимиотерапии (средняя М 1,77). Совсем неудовлетворительные результаты отмечены при проведении изолированного оперативного вмешательства (средняя М 2,57). Применение в лечении пациентов с раком мо-

Таблица 4

Рецидив и летальный исход у больных с раком мочевого пузыря на стадии T1N0M0G1 в зависимости от объема терапии

| Объем проведенного лечения | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|--|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| Оперативное | 24 | 21 | 87,5% | 3 | 12,5% |
| Комплексное | 150 | 40 | 26,6% | 6 | 4,0% |
| Мультимодальное | 9 | 2 | 22,2% | 0 | 0 |
| Пролонгированная в/п химиотерапия + операция | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 5

Рецидив и летальный исход у больных с раком мочевого пузыря на стадии T1N0M0G2 в зависимости от объема терапии

| Объем проведенного лечения | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|------------------------------------|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| Оперативное | 26 | 23 | 88,5% | 5 | 19,2% |
| Комплексное | 231 | 89 | 38,5% | 20 | 8,6% |
| Мультимодальное | 54 | 8 | 14,8% | 2 | 3,7% |
| Пролонгированная в/п ХТ + операция | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 6

Рецидив и летальный исход у больных с раком мочевого пузыря на стадии T1N0M0G3 в зависимости от объема терапии

| Объем проведенного лечения | Всего больных | Число пациентов с рецидивом РМП | | Число пациентов с летальным исходом | |
|----------------------------|---------------|---------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
| | | Абс., n | Отн., % | Абс., n | Отн., % |
| Оперативное | 7 | 7 | 100% | 4 | 57,1% |
| Комплексное | 22 | 14 | 63,6% | 3 | 13,6% |
| Мультимодальное | 31 | 10 | 32,2% | 2 | 6,4% |
| Пролонгированная ХТ + ТУР | 11 | 1 | 9,1% | 0 | 0 |

чевого пузыря стадий T1N0M0 ТУР+ТУЭВ пролонгированной внутрипузырной адьювантной химиотерапии доксорубицином сразу после операции, затем 3 раза с 7 дневным интервалом, после 1 раз в месяц первый год в дозе 40 мг, а второй год – по 20 мг 1 раз в месяц позволяет улучшить отдаленные результаты терапии опухолевого заболевания. Рецидив обнаружен всего в 2,4% случаев, а трехлетняя безрецидивная выживаемость достигла 97,5%. При сравнении данных результатов применение ТУР+ТУЭВ+пролонгированная химиотерапия (безрецидивная выживаемость 97,5%) превосходит по эффективности цистэктомии (безрецидивная выживаемость 80%) и применение ТУР+БЦЖ (безрецидивная выживаемость 90,2%).

Максимальное количество рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря определяется в первые 3 года после лечения. Поэтому для своевременного выявления рецидива рака мочевого пузыря ре-ТУР мочевого пузыря необходимо проводить в течении 3 месяцев. Далее эндоскопический контроль проводится по следующей схеме: на протяжении первых 3 лет – каждые 3 месяца; затем 2 года – каждые 6 месяцев; затем – ежегодно.

При диспансерном наблюдении прооперированным больным ежеквартально необходимо проводить общеклинические анализы, УЗИ малого таза и органов брюшной полости, а ежегодно рентген грудной клетки и сцинтиграфию для идентификации отдаленного метастазирования. При диагностике рецидива поверхностного рака мочевого пузыря рекомендуем проводить органосохраняющее мультимодальное лечение, если нет прогрессии заболевания. В случае прогрессии заболевания актуально проведение органосохраняющего лечения.

Заключение

Применение в лечение пациентов с раком мочевого пузыря стадий T1N0M0 трансуретральной вапоризации совместно с трансуретральной резекцией и внутрипузырной адьювантной химиотерапии сразу после операции, затем 1 месяц 7-дневным интервалом, после 1 раз в месяц первый год в дозе 40 мг, а второй год - по 20 мг 1 раз в месяц позволяет улучшить отдаленные результаты терапии опухолевого заболевания. Рецидив обнаружен всего в 2,5% случаев, а пятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 97,5%.

Список литературы

1. Babjuk M. Second resection for non-muscle-invasive bladder carcinoma: current role and future perspectives. Eur. Urol. 2010 Aug;58(2):191-2. doi: 10.1016/j.eururo.2010.04.019. Epub 2010 Apr 21.
2. Raj G.V., Herr H., Serio A.M., Donat S.M., Bochner B.H., Vickers A.J., Dalbagni G. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J. Urol. 2007 Apr;177(4):1283-6; discussion 1286.
3. Maruniak N.A., Takezawa K., Murphy W.M. Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. J. Urol. 2002 Jun;167(6):2404-7.
4. Herr H.W. et al. (2007) Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? // J. Urol. 177. – P. 75–79.
5. Guevara A., Salomon L., Allory Y., Ploussard G., de la Taille A., Paul A., Yiou R., Hoznek A., Dahan M., Abbou C.C., Vordos D. The role of tumor-free status in repeat resection before intravesical bacillus Calmette-Guerin for high grade Ta, T1 and CIS bladder cancer. J. Urol. 2010 Jun;183(6):2161-4. doi: 10.1016/j.juro.2010.02.026.
6. Способ лечения при раке мочевого пузыря : патент на изобретение № 2457846 от 05.07.2010 / Зимичев А.А.
7. Программа для оценки эффективности применяемого лечения рака мочевого пузыря на основе псевдомногофакторного анализа / А.А. Зимичев, В.Н. Маклаков. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2009614486 от 20.09.2009.

IMPROVEMENT OF TREATMENT OF PATIENTS WITH THE MYSHECHNONEINVAZIVNY CANCER OF THE BLADDER ABOUT USE OF THE CHEMOTHERAPY PROLONGED BY INSTILLATION OF DOXORUBICIN

A. A. ZIMICHEV¹, I. V. CHERNYSHEV², R. S. NIZAMOVA¹, E. S. GUBANOV¹

¹Samara State Medical University, Urology Department, Samara

²FGBU «Combined hospital with policlinics» Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Information about the authors:

Zimichev Aleksandr Anatolievich – Candidate of Medical Science, an associate professor of Urology Department in Samara State Medical University.
E-mail: Zimichew@mail.ru

Chernyshev Igor Vladislavovich – Doctor of Medical Science, a professor, the Head of Urology Department in FGBU «Combined hospital with policlinics» Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: ivchernyshev@fgu-obp.ru

Nizamova Rumiya Sakhabovna – Doctor of Medical Science, a professor, the Head of Urology Department in Samara State Medical University.
E-mail: nizamovars@yandex.ru

Gubanov Evgenii Sergeevich – Candidate of Medical Science, an associate professor of Urology Department in Samara State Medical University.
E-mail: samara-urology@mail.ru

Applied in treatment of patients with a cancer of a bladder of stages of T1N0M0 TUR + TUEV and Instillation of doxorubicin chemotherapy right after operation, then 3 times with a 7-day interval, after once a month first year in a dose of 40 mg, and the second year - on 20 mg once a month. In the analysis of results of treatment applied the developed system of the pseudo-multiple-factor analysis. In research it is proved that application of the prolonged Instillation of doxorubicin chemotherapy allows to optimize therapy of a cancer of bladder. Recurrence is found in only 2,5% of cases, and the five-year without Recurrence survival reached 97,5%.

Key words: bladder cancer, chemotherapy.