

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T_a-T_{2a} СТАДИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ И ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ

Ю.В.Думанский, А.В.Мальцев

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ПОВЕРХНЕВОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА T_a-T_{2a} СТАДИЙ ПІСЛЯ ВІДКРИТИХ І ТРАНСУРЕТРАЛЬНИХ РЕЗЕКЦІЙ

Резюме. Наведені результати використання різноманітних режимів ад'ювантного хіміопроменевого впливу в комбінованому лікуванні раку сечового міхура після відкритих і трансуретральних резекцій. Найбільш ефективною є схема, яка включає спосіб ендолімфатичної поліхіміотерапії, що дозволяє досягнути 5-річного виживання у 94,6±5,26% випадків та середньої тривалості життя 4,92±0,03 років.
Ключові слова: поверхневий рак сечового міхура, відкриті і трансуретральні резекції, комбіноване лікування.

В настоящее время распространено мнение, что оптимальным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря (РМП), в т. ч. инвазивного рака в случаях поверхностной инвазии мышечного слоя T_a-T_{2a} стадий, является трансуретральная резекция (ТУР) [1]. В арсенале современной онкоурологической помощи исследователи все реже обращаются к использованию открытых резекций по поводу поверхностного РМП. Следует отметить, что отечественные и зарубежные авторы, помимо целого ряда неблагоприятных факторов, отмечают неудовлетворение открытыми операциями из-за невозможности контролировать истинный край опухоли и большую травматичность вмешательства [2]. В то же время другие исследователи считают открытую резекцию при поверхностном РМП более радикальной, чем ТУР. Не смотря на свою малотравматичность, вряд ли ТУР, в т. ч. и повторная (ре-ТУР) может считаться более радикальной, чем открытая резекция. Но уход от открытых резекций очевиден [3]. Между тем, ряд нерешенных проблем прошлого времени, а так же новые проблемы, связанные с повышением эффективности комбинированного лечения, перешли в популярную сегодня малоинвазивную хирургию поверхностного РМП, что требует новых решений, прежде всего связанных с поиском эффективных

девитализирующих способов воздействия на опухолевый процесс [4].

Цель исследования: сравнить эффективность выполнения открытых резекций и ТУР в сочетании с адьювантной химиолучевой терапией при РМП.

Материал и методы. Метод ТУР при поверхностном РМП в Донецком областном противоопухолевом центре применяется с 2002 года. До этого времени хирургические вмешательства у больных с поверхностными формами РМП (в эту группу мы так же включаем опухоли с поверхностной инвазией мышечного слоя) выполнялись посредством открытых резекций. В последующем удельный вес открытых вмешательств на мочевом пузыре неуклонно сокращался и к настоящему моменту ТУР в лечении поверхностных и низкоинвазивных форм T_a-T_{2a} стадий превышает 95%. Мы посчитали возможным, используя метаанализ, в том числе ретроспективный анализ, изучить и сравнить отдаленные результаты после двух способов комбинированного лечения поверхностных и низкоинвазивных форм РМП, ответив, в определенной мере и на вопрос относительно радикализма двух способов хирургических вмешательств.

В исследование включены 264 пациента РМП T_a-T_{2a} стадий после открытых резекций и

441 пацієнт РМП Ta-T2a стадій після ТУР. Вмешательства были выполнены в период с 1990 по 2008 г. Всего комбинированному лечению в обеих группах подверглись 131 (49,6%) и 274 (62,1%) пациентов соответственно. Назначение комбинированного лечения, особенно на ранних этапах лечения, не всегда носило планомерный характер и не редко определялось субъективным мнением хирурга. В более поздних сроках мы имели возможность рандомизировать исследование при выполнении ТУР. Использование метаанализа позволило нам учесть и нивелировать некоторые особенности и недостатки методологического подхода и получить достоверные отдаленные результаты.

Достаточно частым способом девитализирующего воздействия на опухолевый процесс в обеих группах явилось специальное адьювантное лечение 88 (33,3%) и 105 (23,8%) пациентов соответственно. Основой его явилась химиолучевая терапия, лекарственные и ионизирующие схемы которой за годы исследования не претерпели кардинальных изменений. Предпочтение было отдано схеме M-VAC, как в самостоятельном адьювантном химиотерапевтическом режиме, так и в сочетании с лучевой терапией. Для адьювантного лучевого воздействия использовали традиционный дробно-протяженный курс лучевой терапии суммарной дозировкой до 24-28 Гр, разовой – 2 Гр. Анализ двух сформированных групп комбинированного лечения из 88 и 105 пациентов с использованием адьювантной терапии показал близкие по значению или полное соответствие составов данных пациентов по основным прогностическим признакам.

Результаты исследования. При выполнении открытых резекций было использовано 5 вариантов лечения, сформировавших 5 подгрупп (п/г): 1 п/г – интенсивное лучевое воздействие (ЛТ); 2 п/г – химиотерапия с внутривенным введением препаратов (в/в ХТ); 3 п/г – интенсивное лучевое воздействие + химиотерапия с внутривенным введением препаратов (ЛТ + в/в ХТ); 4 п/г – разработанный способ химиотерапии с эндолимфатическим введением препаратов (э/л ХТ); 5 п/г – интенсивное лучевое воздействие + разработанный способ химиотерапии с эндолимфатическим введением препаратов (ЛТ + в/в ХТ).

Схемы адьювантного лечения при выполнении открытых резекций по поводу поверхностного РМП в количественном отношении представлены в таблице 1. Как видно из ее данных, статистически значимый результат возможен лишь при изучении эффективности комбинированного лечения с использованием полихимиотерапии, которая была использована в 70 (79,5%) случаях, в т. ч. в 26 случаях в сочетании с лучевым лечением. Использование в 16 наблюдениях способа эндолимфатической химиотерапии не позволяет получить статистически достоверный результат. Как видно из таблицы 2, получен достаточно высокий результат 5-летней выживаемости после двух основных схем лечения (около 80%), при этом статистически достоверной разницы между двумя способами лечения не отмечено. В группе ТУР с адьювантной целью было использовано три послеоперационных варианта лечения, сформировавших соответственно три подгруппы (п/г): 1 п/г – дробно-протяженная лучевая терапия (ЛТ); 2 п/г – химиотерапия с внутривенным введе-

Таблица 1

Схемы адьювантного лечения при выполнении открытых резекций по поводу поверхностного рака мочевого пузыря

Адьювантная схема	Количество		m (±) при p≤0,05
	абс.	%	
ЛТ	18	20,45	1,77
ЛТ+ХТ	22	25,0	1,83
ЛТ+ЭЛХТ	4	4,54	0,99
ХТ	32	36,36	2,47
ЭЛХТ	12	13,63	1,67
ИТОГО	88	100	100,00

Таблица 2

Результаты комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря

Адьювантное лечение	5-летняя выживаемость (%)	Средняя продолжительность жизни (годы)
Химиотерапия	77,3±5,31	4,49±0,20
Химиолучевая терапия	79,9±8,11	4,69±0,11

Таблиця 3

**Количественное соотношение больных в зависимости от варианта
послеоперационного адьювантного лечения**

№ подгруппы	Изучаемые схемы	Количество больных (абс.)	Удельный вес (%)
1 п/г	ЛТ	34	32,4
2 п/г	в/в ХТ	43	40,9
3 п/г	э/л ХТ	28	26,7
ВСЕГО		105	100

Таблиця 4

**Отдаленные результаты комбинированного адьювантного воздействия
в зависимости от предоперационной схемы лечения**

Параметры	Вид лечения	Адьювантная терапия в подгруппах		
		ЛТ (n=34)	в/в ХТ (n=43)	э/л ХТ (n=28)
5-летняя выживаемость (%)		75,3±9,62	78,7±7,40	94,6±5,26
Средняя продолжительность жизни (годы)		4,23±0,15	4,23±0,17	4,92±0,03

нием препаратов (в/в ХТ); 3 п/г – разработанный способ химиотерапии с эндолимфатическим введением препаратов (э/л ХТ). Количественное соотношение больных в зависимости от схемы послеоперационного адьювантного лечения поверхностного РМП представлена в таблице 3. Количество больных в подгруппах лечения было примерно равным или близким – от 26,7 до 40,9%, что позволяет нам при дальнейшем сравнительном анализе получать статистически достоверные результаты. Мы отказались после выполнения ТУР от сочетания двух девитализирующих способов воздействия химиотерапии и лучевого лечения, учитывая возможность развития кровотечения.

Анализ эффективности адьювантных схем, примененных в комбинированном лечении поверхностного РМП, представлен в таблице 4. Наиболее эффективными для всех показателей явилось использование в адьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии со статистически достоверной разницей по сравнению с другими видами адьювантного лечения. Не выявлено статистически достоверной разницы между адьювантной лучевой и химиолучевой терапией с внутривенным введением химиопрепарата, что свидетельствует о низкой эффективности.

Таким образом, открытые резекции позволяют достичь высоких отдаленных результатов, однако не имеют выраженного преимущества перед способом ТУР и уступают последней в сочетании с эндолимфатической химиотерапией. Наиболее положительно влияющими на отдаленные результаты лечения РМП Та-Т2а со стороны химиотерапии после ТУР при двух режимах лечения явилось эндолимфатическое введение химиопрепаратов (схемы М-VAC).

Выводы. 1. Анализ комбинированного лечения РМП Та-Т2а стадий с использованием специального адьювантного лечения показал близкие значения отдаленной выживаемости как после открытых резекций, так и после ТУР. 2. Статистически достоверным преимуществом при выполнении ТУР обладает эндолимфатическая полихимиотерапия, позволяющая достичь 5-летней выживаемости в 94,6±5,26% случаев и средней продолжительности жизни 4,92±0,03 года.

Литература

1. Лоран О.Б. Результаты выполнения повторной трансуретральной резекции у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / О.Б.Лоран, И.В.Серегин, Н.С.Мулабаев // Матер. VI конгр. Рос. общ. онкоурологов. – М., 2011. – С. 177.
2. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря / Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. – М.: Вердана, 2001. – 243 с.
3. 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 / K.Kurth,

U. Tunn, R. Ay [et al.] // *J. Urology*. – 1997. – Vol. 158, № 2. – P. 378-384. 4. Отдаленные результаты адъювантной внутрипузырной химиотерапии с применением тизоля при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря / А.В.Замятин, С.А.Берзин, В.О.Магер [и др.] // *Матер. VI конгр. Рос. общ. онкоурологов.* – М., 2011. – С. 168-169.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ Ta-T2a СТАДИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ И ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ

Резюме. Представлены результаты использования различных режимов адъювантного химиолучевого воздействия в комбинированном лечении рака мочевого пузыря после открытых и трансуретральных резекций. Наиболее эффективной является схема, включающая способ эндолимфатической полихимиотерапии, позволяющая достичь 5-летней выживаемости в $94,6 \pm 5,26\%$ случаев и средней продолжительности жизни $4,92 \pm 0,03$ года.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, открытые и трансуретральные резекции, комбинированное лечение.

COMPARATIVE EFFICACY OF ADJUVANT THERAPY IN A COMBINED TREATMENT OF SUPERFICIAL CANCER OF THE URINARY BLADDER OF THE Ta-T2a STAGES AFTER OPEN AND TRANSURETHRAL RESECTIONS

Abstract. The results of using various regimens of an adjuvant chemoradiation effect in a combined treatment of urinary bladder cancer following open and transurethral resections are presented. The most effective is the regimen which includes a method of endolymphatic polychemotherapy, enabling to achieve a 5-year survival in $94.6 \pm 5.26\%$ of the cases and the average duration of life 4.92 ± 0.03 years.

Key words: superficial urinary bladder cancer, open and transurethral resections, combined treatment.

M. Gorkyi National Medical University (Donets'k)

Надійшла 22.10.2012 р.

Рецензент – проф. О.С.Федорук (Чернівці)