

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И АДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.А. Зимичев, В.Н. Маклаков

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ

ГОУ ВПО Самарский государственный технический университет Министерства образования РФ

*Зимичев Александр Анатольевич, к.м.н.,
ассистент кафедры урологии СГМУ,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. 8 (846) 995-79-18,
e-mail: zimichew@mail.ru*

В лечении пациентов раком мочевого пузыря стадий T1N0M0 и T2aN0M0 применили системную полихимиотерапию в неоадьювантном режиме и внутрипузырную адьювантную химиотерапию доксирубицином сразу после операции, затем 3 раза - с 7-дневным интервалом, далее 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 сочетание внутрипузырной и системной химиотерапии позволяет улучшить отдаленные результаты терапии рака мочевого пузыря. Рецидив обнаружен всего в 10,3% случаев, а трехлетняя безрецидивная выживаемость достигла 89,7%.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, химиотерапия, отдаленные результаты, дисперсионный анализ.

OPTIMIZATION OF THE COMBINED TREATMENT OF URINARY BLADDER CANCER DURING THE COMBINATION OF NEOADJUVANT POLICHEMOTHERAPY AND ADJUVANT INTRAVESICULAR CHEMOTHERAPY

A.A. Zimichev, V.N. Maklakov

State Educational Institution of Further Professional Education "Samara State Medical University of Federal Agency for Healthcare and Social Development"

State Educational Institution of Further Professional Education "Samara State Technical University of Ministry of Education"

The treatment of T1N0M0 and T2aN0M0 urinary bladder cancer patients included both the systemic neoadjuvant and intravesicular adjuvant chemotherapy with doxorubicin. First it was done just after the surgery, next 3 times with the intervals of 7 days and finally once a month during the first year with the dose of 40mg. During the second year the dose was cut to 20mg once a month. While analyzing the treatment results, the developed system of pseudo-multifactorial analysis was applied. The research proves that the combination of intravesicular and systemic chemotherapy allows to improve the late fates of the urinary bladder cancer therapy. The recurrence has been revealed only in 10,3% cases. A 3-year progression-free-survival has reached 89,7%.

The key words: urinary bladder cancer, late fates, analysis of variance, chemotherapy.

Введение

Существующие методы лечения рака мочевого пузыря не всегда эффективны, и поэтому лечение рака мочевого пузыря остается трудной и нерешенной задачей, и подход к ее решению неоднозначен. Опухоль отличается большой склонностью к рецидивированию. Рецидивы рака мочевого пузыря возникают у 70 – 75% больных после органосохраняющих оперативных вмешательств, причем не только на месте удаленной опухоли, но и в других отделах мочевого пузыря [1].

Вследствие этого в настоящее время применение комбинированного лечения актуально, поскольку позволит снизить количество рецидивов рака мочевого пузыря. Применение адъювантной внутрипузырной химиотерапии доксирубицином может снизить количество рецидивов до 19% [3]. Преимуществом данного вида химиотерапии является воздействие на субклинические формы опухолей слизистой мочевого пузыря. В задачу неoadъювантной полихимиотерапии входит уменьшение размера опухоли, повышение абластичности операции и резектабельности опухоли.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения рака мочевого пузыря с использованием комбинированного лечения, включающего в себя проведение системной полихимиотерапии в неoadъювантном режиме и выполнении внутрипузырной химиотерапии в адъювантном режиме.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось методом случайного контроля. Исходным материалом исследования служили 197 пациентов раком мочевого пузыря T1N0M0G1-3, T2aN0M0G1-3, получавшие лечение в клинике урологии СамГМУ в период с 2005 – 2007 гг. В зависимости от стадии рака мочевого пузыря пациенты распределены следующим образом: T1N0M0G1 – 26 пациентов, T1N0M0G2 – 39 пациентов, T1N0M0G3 – 26 пациентов, T2aN0M0G1 – 21 пациент, T2aN0M0G2 – 47 пациентов, T2aN0M0G3 – 38 пациентов.

В зависимости от метода примененного лечения, больные поделены на опытную группу – 87 больных, которым выполнена операция, системная и внутрипузырная химиотерапии и тщательно подобранную (по стадии, локализации, размеру новообразования) контрольную группу – 110 пациентов, которым выполнена операция и системная полихимиотерапия.

Два курса системной полихимиотерапии, окончательная резекция мочевого пузыря выполнена 17 пациентам, затем в течение 2 лет проводилась внутрипузырная химиотерапия доксирубицином по разработанной нами схеме. Схема внутрипузырной терапии включает 4 инстилляции по 40 мг в первый месяц с интервалом в 1 неделю, затем - инстилляции 1 раз в месяц первый год по 40 мг, последующий год - по 20 мг 1 раз в месяц. Системная полихимиотерапия, затем трансуретральная резекция (ТУР) моче-

вого пузыря выполнена 70 пациентам, и в течение 2 лет проводилась внутрипузырная химиотерапия.

В послеоперационном периоде в течение 3 лет осуществлялся мониторинг больных для выявления рецидива заболевания, неблагоприятным исходом, у которых обнаружен рецидив – 9 (10,3%) человек.

Оценки влияния метода лечения на исход заболевания определены с использованием метода псевдомногофакторного анализа.

Под генеральной совокупностью X будем понимать пациентов с раком мочевого пузыря. Под качественным фактором F будем понимать объем проводимого лечения. Существует два подхода к лечению злокачественного новообразования мочевого пузыря – проведение оперативного лечения в сочетании с системной полихимиотерапией и оперативное лечение в комбинации с системной полихимиотерапией и внутрипузырной химиотерапией. Эти два подхода к лечению можно трактовать как уровни фактора F . Помимо способа проведения химиотерапевтического лечения, метод оперативного лечения в генеральной совокупности больных раком мочевого пузыря подразделялся на проведение трансуретральной резекции и проведение сегментарной резекции. Таким образом, вид хирургического вмешательства также имеет свои уровни фактора. По сути, здесь речь идет о многофакторном анализе. Однако комбинации уровней факторов можем трактовать как различные уровни фактора подхода к лечению больного раком мочевого пузыря и использовать расчетные методики однофакторного дисперсионного анализа. Последнее, по-видимому, можно назвать как псевдомногофакторный анализ.

Пусть X – некоторая генеральная совокупность, на которую может влиять некоторый качественный фактор F , имеющий p уровней $F_1, F_2, \dots, F_p$. Однофакторный дисперсионный анализ применяют для того чтобы выявить, оказывает ли существенное влияние фактор F на величину X . Для этого сравнивают факторную дисперсию $S^2_{\text{факт}}(2)$, 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 $F_i, i=1, n$.

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} . Общую сумму квадратов отклонений $S_{\text{общ}}$ находят по формуле

$$S_{\text{общ}} = \sum_{j=1}^p Q_j - \frac{\left(\sum_{j=1}^p T_j \right)^2}{n}, \text{ где } Q_j = \sum_{i=1}^{q_j} y_{ij}^2,$$

$$T_j = \sum_{i=1}^{q_j} y_{ij}, \quad n = \sum_{j=1}^p q_j. \text{ Факторную сумму квадра-}$$

тов отклонений $S_{\text{факт}}$ находят по формуле

$$S_{\text{факт}} = \sum_{j=1}^p \frac{T_j^2}{q_j} - \frac{\left(\sum_{j=1}^p T_j \right)^2}{n}.$$

Общая сумма квадратов отклонений $S_{\text{общ}}$ вычисляется как $S_{\text{общ}} = S_{\text{факт}} + S_{\text{ост}}$, откуда $S_{\text{ост}} = S_{\text{общ}} - S_{\text{факт}}$.

Дисперсии находят по формулам $s_{\text{факт}}^2 = \frac{S_{\text{факт}}}{p-1}$,

$$s_{\text{ост}}^2 = \frac{S_{\text{ост}}}{n-p}.$$

Для выявления, существенно ли различаются дисперсии $S_{\text{факт}}^2$ и $S_{\text{ост}}^2$, следует проверить нулевую гипотезу $H_0: S_{\text{факт}}^2 = S_{\text{ост}}^2$ с использованием критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,95$.

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 3 года; 2 – возник рецидив рака мочевого пузыря в течение 3 лет.

Результаты исследования

Всем пациентам T1N0M0G1-3 (91 человек) выполнена ТУР мочевого пузыря в сочетании с неоадьювантной системной химиотерапией, и 41 пациенту совместно с ТУР проводилась неоадьювантная системная полихимиотерапия и адьювантная внутрипузырная химиотерапия.

При этом 12 пациентам стадией T1N0M0G1 выполнена ТУР, неоадьювантная системная полихимиотерапия и адьювантная внутрипузырная химиотерапия. В данной группе случаев рецидива рака мочевого пузыря не выявлено. 14 пациентам выполнена ТУР в сочетании с системной полихимиотерапией. В этой группе рецидив заболевания возник у 4 (28,6%) больных.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T1N0M0G1 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X1)=M(X2)=\dots=M(Xn)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}}=4,4$ превышает $F_{\text{кр}}=4,2$, при уровне значения = 0,05. Это означает, что вполне корректно сравнивать результаты лечения в группах, и чем M меньше, тем отдаленные результаты лучше.

Наиболее оптимальным методом лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря на стадии T1N0M0G1 явилось сочетание трансуретральной резекции мочевого пузыря и проведение комбинированной химиотерапии (средняя $M = 1,00$). При сочетании ТУР только с системной полихимиотерапией средняя $M = 1,29$.

В группе пациентов с опухолью мочевого пузыря T1N0M0G2 18 больным выполнена ТУР, неоадьювантная системная полихимиотерапия и адьювантная

внутрипузырная химиотерапия. Ни у одного из больных не отмечено случая рецидива заболевания. Среди 21 больного, которым выполнена ТУР и неоадьювантная системная полихимиотерапия, у 7 (33,3%) пациентов выявлен рецидив рака мочевого пузыря.

Проведен дисперсионный псевдомногофакторный анализ, который показал, что результаты лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря стадии T1N0M0G2 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X1)=M(X2)=\dots=M(Xn)$ отвергнута в результате проверки ($F_{\text{набл}}=8,5$, что больше $F_{\text{кр}}=4,1$), что говорит о возможности проведения сравнения групп пациентов по методу примененного лечения.

Лучший результат получен при применении хирургического лечения в сочетании с неоадьювантной системной полихимиотерапией и адьювантной внутрипузырной химиотерапией (средняя $M = 1,00$). При комбинированном лечении в сочетании только с системной полихимиотерапией результаты несколько хуже (средняя $M = 1,33$).

Из пациентов со стадией рака мочевого пузыря T1N0M0G3 11 выполнена ТУР, неоадьювантная системная полихимиотерапия и адьювантная внутрипузырная химиотерапия. У 1 (9%) пациента возник рецидив злокачественного новообразования. Из 15 пациентов, которым выполнена ТУР и неоадьювантная системная полихимиотерапия, рецидив возник у 7 (46,7%) человек.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T1N0M0G3 статистически достоверно различаются. Гипотеза $H_0: M(X1)=M(X2)=\dots=M(Xn)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}}=4,6$, что меньше $F_{\text{кр}}=4,2$, при уровне значения = 0,05.

Результаты сочетания системной полихимиотерапии, ТУР мочевого пузыря и внутрипузырной химиотерапии оказались лучше (средняя $M = 1,09$), чем результаты комбинированного лечения с применением неоадьювантной системной полихимиотерапии (средняя $M = 1,47$).

У пациентов с раком мочевого пузыря T2aN0M0G1, которым выполнена неоадьювантная системная полихимиотерапия, ТУР мочевого пузыря, адьювантная внутрипузырная химиотерапия, рецидива не наблюдалось. Среди пациентов с опухолью T2aN0M0G1 (11 человек), которым выполнялся ТУР МП и системная химиотерапия, рецидив обнаружен у 4 (36,3%) пациентов.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T2aN0M0G1 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X1)=M(X2)=\dots=M(Xn)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}}=5,2$ превышает $F_{\text{кр}}=4,4$, при уровне значения = 0,05. Это означает, что вполне корректно сравнивать результаты лечения в группах, и чем M меньше, тем отдаленные результаты лучше.

Наиболее оптимальным методом лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря на стадии T2aN0M0G1 явилось сочетание

трансуретральной резекции мочевого пузыря и проведение комбинированной химиотерапии (средняя $M = 1,00$). При сочетании ТУР только с системной полихимиотерапией средняя $M = 1,36$.

На лечении с опухолью мочевого пузыря на стадии T2aN0M0G2 находилось 47 больных. 14 пациентам выполнялась системная полихимиотерапия, ТУР и внутривезикулярная химиотерапия, при этом рецидив обнаружен у 1 (7 %) больного. 15 больным выполнена системная полихимиотерапия и ТУР, а рецидив обнаружен у 7 (46,7 %) человек. Окончатая резекция мочевого пузыря в сочетании с системной и внутривезикулярной химиотерапией проводилась 9 пациентам, рецидив заболевания обнаружен лишь в 1 (11,1%) случае. Также 9 больным выполнялась резекция и системная неoadъювантная химиотерапия, рецидив отмечен у 4 (44,4%) человек.

Проведен дисперсионный псевдомногофакторный анализ, который показал, что результаты лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря стадии T2aN0M0G2 различаются достоверно. Гипотеза $H_0: M(X_1) = M(X_2) = \dots = M(X_n)$ отвергнута в результате проверки ($F_{\text{набл}} = 3,0$, что больше $F_{\text{кр}} = 2,8$), что говорит о возможности проведения сравнения групп пациентов по методу примененного лечения.

Лучший результат получен при применении неoadъювантной системной полихимиотерапии, ТУР и внутривезикулярной химиотерапии (средняя $M = 1,07$), при выполнении той же схемы химиотерапии и сегментарной резекции мочевого пузыря средняя $M = 1,11$. При комбинированном лечении в сочетании сегментарной резекции мочевого пузыря только с системной полихимиотерапией результаты хуже (средняя $M = 1,44$), а при проведении ТУР как оперативного компонента комбинированного лечения средняя $M = 1,47$.

В группе пациентов с раком мочевого пузыря на стадии T2aN0M0G3 ТУР в сочетании с неoadъювантной системной полихимиотерапией и с адъювантной внутривезикулярной химиотерапией выполнена 5 больным, а рецидив отмечен в 2 (40,0%) случаях. 12 пациентам выполнена ТУР мочевого пузыря и системная полихимиотерапия, рецидив обнаружен у 6 (50,0%) человек. 8 больным выполнена резекция мочевого пузыря, системная и внутривезикулярная химиотерапия, рецидив отмечен у 4 (50,0%) человек. У 13 пациентов резекция мочевого пузыря сочеталась с системной химиотерапией, при этом рецидив обнаружен у 7 (53,8%) больных.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T2aN0M0G3 не различаются. Гипотеза $H_0: M(X_1) = M(X_2) = \dots = M(X_n)$ принята, т.к. при ее проверке $F_{\text{набл}} = 0,1$, что меньше $F_{\text{кр}} = 2,9$ при уровне значимости $= 0,05$. Это означает, что различий в применении только системной полихимиотерапии или комбинации ее с внутривезикулярной химиотерапией в данной группе больных не обнаружено.

Результаты проведения неoadъювантной полихимиотерапии, адъювантной внутривезикулярной химиотерапии в комбинации с ТУР (средняя $M = 1,40$), с сегментарной резекцией (средняя $M = 1,50$). При применении системной полихимиотерапии и ТУР мочевого пузыря средняя $M = 1,50$, а в комбинации с сегментарной резекцией средняя $M = 1,54$.

Заключение

Применение в лечении пациентов раком мочевого пузыря стадий T1N0M0 и T2aN0M0 системной полихимиотерапии в неoadъювантном режиме и внутривезикулярной адъювантной химиотерапии доксирубицином сразу после операции, затем 3 раза с 7-дневным интервалом, далее 1 раз в месяц первый год в дозе 40 мг, в течение второго года - по 20 мг 1 раз в месяц позволяет улучшить отдаленные результаты терапии опухолевого заболевания. Рецидив обнаружен в 10,3% случаев, а трехлетняя безрецидивная выживаемость достигла 89,7%.

Для достоверности сравнительного анализа результатов лечения разработана и применена система псевдомногофакторного анализа.

Список литературы

1. Аль-Шукри С. Х., Мамаев Н. Н., Корнеев И. А., Козлов В.В. Рак мочевого пузыря / Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ. Ростовский государственный медицинский университет. - Ростов-на-Дону, 1998. - С. 4-7.
2. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. - М.: Высшая школа, 1977. - 479 с.
3. Okamura K., Ono Yoshinari, Kinukawa T et al. Randomized study of single early instillation of tetrahydropyranil-adriamycin for a single superficial bladder cancer / J Urology. - 1999. - Vol. 161. - № 3. - P. 4-6.