

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО И ОРГАНОУНОСЯЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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 статье приведены результаты исследования о необходимости взвешенного подхода к определению показаний к цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. При сравнительном анализе результатов лечения была применена система псевдомногофакторного анализа. Органосохраняющее лечение у больных стадии T1-2aG1-3 и T2b-3aG1-2 является приоритетным по сравнению с органонуносящим лечением. Результаты органосохраняющего и органонуносящего лечения на стадии рака мочевого пузыря T2b-3bG3 оказались одинаковыми. Применение комбинированного и комплексного подхода к лечению больных инвазивным раком мочевого пузыря позволяет сохранить мочево-вой пузырь. Уретерокутанеостомия не является методом выбора деривации мочи, являясь причиной летальных исходов у 48% пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, отдаленные результаты, органосохраняющее лечение, цистэктомия, дисперсионный анализ.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE LATE FATES OF THE ORGAN PRESERVATION AND ORGAN CARRYING TREATMENT OF URINARY BLADDER CANCER

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 research proves the necessity of the measured approach in revealing cystectomy indications in cases of invasive urinary bladder cancer. The developed system of pseudo-multifactorial analysis was applied during the comparative analysis. The organ preservation treatment of T1-2aG1-3 and T2b-3aG1-2 patients is top-priority in comparison with the organ carrying treatment. The results got from the organ preservation treatment and organ carrying treatment of the T2b-3bG3 urinary bladder patients have proved to be equal. The application of the combined and complex approach in treatment of invasive urinary bladder cancer patients lets conserve the urinary bladder. Ureterostomy, being the cause of 48% fatal cases, is not the method of the urine derivation choosing.

The key words: urinary bladder cancer, late fates, organ preservation treatment, cystectomy, analysis of variance.

Введение

Несмотря на успехи последнего времени в диагностике и лечении рака мочевого пузыря, одно-

значного подхода к тактике терапии нет. Существует два принципиально разных подхода к лечению – органосохраняющие операции и органонуносящие.

Органосохраняющая тактика объясняется высоким качеством жизни больных с сохранением самостоятельного мочеиспускания и потенции. Технически операция выполняется проще, что дает меньшее число интра- и послеоперационных осложнений. Но, с другой стороны, рак мочевого пузыря — не локальный процесс, а болезнь всей слизистой. Это зачастую и является причиной рецидивов заболевания после органосохраняющего лечения. По данным литературы рецидивы после резекции мочевого пузыря встречаются в 55-65% случаев [2,3], а после ТУР — в 25-100% случаев [6]. Пятилетняя выживаемость после резекции мочевого пузыря варьирует от 32 до 79,5% [2,3], а после ТУР — от 54,4% до 80,5% [6].

Цистэктомия является радикальным травматичным оперативным вмешательством и зачастую сопровождается интраоперационными, ранними и поздними послеоперационными осложнениями. Причем смертность в результате интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений достигает 26,9% [3, 5]. Пятилетняя выживаемость по данным литературы при проведении органосохраняющего лечения колеблется от 51 до 71% [3] в зависимости от выбора метода деривации мочи, но применение уретерокутанеостомии приводит к инвалидизации больного, и пятилетняя выживаемость больных снижается до 20% [4].

Цель работы

Улучшение пятилетних результатов лечения рака мочевого пузыря путем выбора оптимальной тактики лечения у пациентов с опухолью на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось методом случай-контроль. Критериями включения в группу явились прооперированные больные раком мочевого пузыря стадии T1N0M0G3 – T3bN0M0G3, мужского или женского пола, в возрасте от 30 до 80 лет.

Исходным материалом исследования служили 227 пациентов, получавших органосохраняющее [опытная группа - 99 (43,6%) пациентов] и органосохраняющее [контрольная группа - 128 (56,4%) пациентов] лечение в период 1995 – 2002 гг. Контрольная группа была тщательно подобрана в соответствии со стадией заболевания, возрастному составу, локализации опухоли и сопутствующей экстраурологической патологией. В качестве метода деривации мочи у пациентов использовалась уретерокутанеостомия. В послеоперационном периоде в течение 5 лет и более осуществлялся мониторинг больных для выявления рецидива заболевания и случаев генерализации процесса с летальным исходом. Пациентам выполнялось комбинированное, комплексное и оперативное лечение (таблица 1). Выживаемость пациентов после органосохраняющего лечения составила 22,2%.

В зависимости от исхода заболевания пациенты поделены на группы: с благоприятным исходом – пациент жив 5 лет, рецидив отсутствует [85 (37,5%)

человек]; с условно благоприятным исходом – пациент жив 5 лет, но возник рецидив [47 (20,7%) больных]; и с неблагоприятным исходом – пациент умер в течение 5 лет [95 (41,8%) человек].

Цистэктомия выполнена 51 пациенту, из них лишь 10 (19,6%) пережили 5-летний рубеж. Цистэктомия в сочетании с химиотерапией применена у 41 пациента, и 11 (26,8%) пережили 5-летний рубеж. После сочетания цистэктомии с лучевой терапией жив в течение 5 лет только 1 человек. Ни один пациент после проведения комбинированного радикального лечения не выжил.

Всего после цистэктомии с уретерокутанеостомией умерло 77 пациентов. 23 (29,9%) пациента умерли в ближайшем послеоперационном периоде вследствие острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и острого нарушения мозгового кровообращения. В отдаленном послеоперационном периоде 17 (22,1%) больных умерли вследствие генерализации опухолевого процесса. 37 (48,0%) пациентов погибли в отдаленном послеоперационном периоде в результате развития пиелонефрита, хронической почечной недостаточности и перфорации мочеточников интубирующими дренажами.

Оценка влияния метода лечения на исход заболевания определена 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 несколько подходов к лечению злокачественного новообразования мочевого пузыря – органосохраняющее и органосохраняющее, а кроме того, применяется комбинированное и комплексное лечение. Все эти подходы к терапии можно трактовать как уровни фактора F . Для органосохраняющего лечения - это сегментарная резекция мочевого пузыря, сегментарная резекция мочевого пузыря в сочетании с неoadъювантной системной полихимиотерапией, сегментарная резекция мочевого пузыря в сочетании с дистанционной лучевой терапией и сегментарная резекция мочевого пузыря в сочетании с неoadъювантной системной полихимиотерапией и дистанционной лучевой терапией. Помимо органосохраняющего лечения в генеральной совокупности больных раком мочевого пузыря, нами применялось и органосохраняющее лечение в объеме цистэктомии с уретерокутанеостомией как методом деривации мочи. Цистэктомия также применялась как самостоятельный метод лечения, так и как составная часть комбинированного и комплексного лечения. Таким образом, органосохраняющее лечение также имеет свои уровни фактора, а именно: цистэктомия, цистэктомия в сочетании с неoadъювантной системной полихимиотерапией, цистэктомия в сочетании с дистанционной лучевой терапией и цистэктомия в сочетании с неoadъювантной системной полихимиотерапией и дистанционной лучевой терапией.

По сути, здесь речь идет о многофакторном анализе. Однако комбинации уровней факторов мо-

жем трактовать как различные уровни фактора подхода к лечению больного раком мочевого пузыря, и использовать расчётные 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, чтобы выявить, оказывает ли существенное влияние фактор F на величину X . Для этого сравнивают факторную дисперсию $S^2_{\text{факт}}$ [1], порождённую 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_i произведено q_i 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

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

$$T_j = \sum_{i=1}^{q_j} y_{ij}, \quad n = \sum_{j=1}^p q_j. \text{ Факторную сумму квадратов отклонений } S_{\text{факт}} \text{ находят по формуле}$$

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

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 $s^2_{\text{факт}} = \frac{S_{\text{факт}}}{p-1}$, $s^2_{\text{ост}} = \frac{S_{\text{ост}}}{n-p}$.

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 $\alpha = 0,95$.

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 5 лет, 2 - возник рецидив рака мочевого пузыря, но пациент жив в течение 5

лет, 3 - смерть пациента вследствие генерализации опухолевого процесса, периоперационных и поздних послеоперационных осложнений.

Таблица 1

Распределение больных раком мочевого пузыря по стадиям и методам лечения

Стадия рака мочевого пузыря	Резекция мочевого пузыря	Резекция мочевого пузыря + химиотерапия	Резекция мочевого пузыря + лучевая терапия	Резекция мочевого пузыря + химиотерапия + лучевая терапия	Цистэктомия	Цистэктомия + химиотерапия	Цистэктомия + лучевая терапия	Цистэктомия + химиотерапия и лучевая терапия	Всего пациентов
T1N0MOG3	0	8	0	4	4	4	0	0	20
T2aN0MOG1	0	0	0	2	1	1	0	0	4
T2aN0MOG2	0	2	1	12	5	2	0	2	24
T2aN0MOG3	0	11	0	11	5	5	0	0	32
T2b-3aN0MOG1	0	10	0	10	6	5	0	0	31
T2b-3aN0MOG2	0	9	1	8	9	4	0	1	32
T2b-3aN0MOG3	1	14	5	14	6	14	4	0	58
T3bN0MOG3	0	3	0	2	15	5	0	0	26
Всего	1	57	7	63	51	41	4	3	227

Результаты

Нами был проведен сравнительный анализ органосохраняющего и органосохраняющего лечения в группах пациентов с раком мочевого пузыря стадий T1-2aG1-3, T2b-3aG1-2 и T2b-3bG3.

Проанализированы результаты лечения рака мочевого пузыря стадий T1-2aG1-3.

Комбинированное лечение в объеме резекции мочевого пузыря и проведения системной полихимиотерапии выполнено 22 пациентам. При этом пятилетняя безрецидивная выживаемость отмечена у 9 (40,9%) пациентов, 10 (45,5%) пациентов живы в течение 5 лет, но у них возник рецидив заболевания, 3 (13,6%) пациента умерли в результате генерализации опухолевого процесса. Комплексное органосохраняющее лечение с применением системной полихимиотерапии, резекции и лучевой терапии выполнено 30 пациентам, из них 25 (83,3%) пациентов пережили 5 летний рубеж без рецидива, а 1 (3,3%) пациент умер.

Цистэктомия как самостоятельный метод лечения выполнена 15 пациентам, из них 5 (33,3%) человек пережили 5-летний рубеж, а 10 (66,7%) больных умерли в результате осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Системная полихимиотерапия и радикальное оперативное лечение выполнено 13 пациентам, причем 4 (30,8%) пациента пережили 5-летний рубеж, а 9 (69,3%) умерли от осложнений после операции. Комплексное радикальное лечение выполнено 2 пациентам, при этом ни один пациент не выжил.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения больных раком мочевого пузыря стадии T1-2aG1-3 различаются достоверно. Гипотеза. Но: $M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$ отвергнута, т.к. при ее проверке $F_{набл}=8,75$ превышает $F_{кр}=2,33$ 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 T1-2aG1-3 явилось проведение комплексного органосохраняющего лечения (средняя $M = 1,20$), неплохие результаты получены для комбинированного органосохраняющего лечения с применением неoadъювантной системной полихимиотерапии (средняя $M = 1,72$), комбинация же с дистанционной лучевой терапией оказалась несколько хуже (средняя $M = 2,00$).

Результаты же органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря мышечноинвазивного и с инвазией в поверхностный мышечный слой оказались неутешительными. При проведении цистэктомии как самостоятельного метода лечения средняя M составила 2,37, в сочетании с полихимиотерапией средняя M возросла до 2,38, а при комплексном лечении средняя M достигла 3,00.

Нами проанализированы результаты лечения рака мочевого пузыря стадий T2в-3aG1-2.

Комбинированное лечение в объеме резекции мочевого пузыря с проведением системной полихимиотерапии выполнено 19 пациентам. При этом пятилетняя безрецидивная выживаемость отмечена у 8 (42,1%) пациентов, 8 (42,1%) пациентов живы в течение 5 лет, но у них возник рецидив заболевания, 3 (15,8%) пациента умерли в результате генерализации опухолевого процесса. Комплексное органосохраняющее лечение с применением системной полихимиотерапии, резекции и лучевой терапии выполнено 18 пациентам, из них 13 (72,2%) человек пережили 5-летний рубеж без рецидива, а у 5 (27,8%) больных возник рецидив рака мочевого пузыря.

Цистэктомия выполнена 15 пациентам, из них лишь 3 (20%) пережили 5-летний рубеж, а 12 (80%) пациентов умерли в результате осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Системная полихимиотерапия и радикальное оперативное лечение выполнено 9 пациентам, причем 2 (22,2%) пациента пережили 5-летний рубеж, а 7 (77,8%) умерли от осложнений после проведенного лечения. Комплексное радикальное лечение выполнено 1 пациенту, при этом он не выжил.

Проведен дисперсионный псевдомногофакторный анализ, который показал, что результаты лечения больных злокачественным новообразованием мочевого пузыря стадии T2в-3aG1-2 различаются достоверно. Гипотеза Но: $M(X_1)=M(X_2)=\dots=M(X_n)$ отвергнута в результате проверки ($F_{набл}=7,73$, что больше $F_{кр}=2,38$), что говорит о возможности проведения сравнения групп пациентов по методу примененного лечения.

Лучший результат получен при применении комплексного органосохраняющего лечения (средняя $M = 1,28$), немного хуже (средняя $M = 1,74$) результаты при использовании комбинированного органосохраняющего лечения с применением неoadъювантной системной полихимиотерапии.

Как и в группе пациентов с раком мочевого пузыря на стадии T1-2aG1-3, результаты органосохраняющего лечения в группе больных со злокачественным новообразованием мочевого пузыря стадии T2в-3aG1-2 намного хуже результатов органосохраняющего лечения. При проведении цистэктомии средняя M составила 2,60, в сочетании с полихимиотерапией средняя M уменьшилась незначительно и составила 2,55, а при комплексном лечении средняя M также достигла 3,00.

Кроме того, нами отслежены отдаленные результаты лечения в группе больных раком мочевого пузыря стадий T2в-3вG3.

Сегментарная резекция мочевого пузыря без дополнительного лечения выполнена 1 пациенту, что привело к генерализации процесса и летальному исходу. Комбинированное лечение в объеме резекции мочевого пузыря с проведением системной полихимиотерапии выполнено 17 пациентам. При этом пятилетняя безрецидивная выживаемость отмечена у 2 (11,8%) пациентов, 9 (52,9%) пациентов живы в течение 5 лет, но у них возник рецидив заболевания, 6 (32,3%) пациентов умерли в результате генерализации опухолевого процесса. Комбинированное лечение в объеме резекции мочевого пузыря с проведением дистанционной лучевой терапии выполнено 5 пациентам. При этом пятилетняя безрецидивная выживаемость отмечена у 1 (20,0 %) больного, 2 (40,0 %) человека живы в течение 5 лет, но у них возник рецидив заболевания, 2 (40,0 %) пациента умерли в результате генерализации опухолевого процесса. Комплексное органосохраняющее лечение с применением системной полихимиотерапии, резекции и лучевой терапии выполнено 16 пациентам, из них 5 (31,2 %) человек пережили 5-летний рубеж без рецидива, у 7 (43,8 %) больных возник рецидив рака мочевого пузыря, 4 (25,0 %) пациента умерли в результате генерализации опухолевого процесса.

Как самостоятельное лечение цистэктомия выполнена 21 пациенту, из них лишь 2 (9,5%) пережили 5-летний рубеж, а 19 (90,5%) больных умерли в результате осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде и вследствие генерализации опухолевого процесса. Системная полихимиотерапия и радикальное оперативное лечение выполнено 19 пациентам, причем 5 (26,3%) человек пережили 5-летний рубеж, а 14 (73,7 %) умерли от осложнений после операции и вследствие генерализации опухолевого процесса. Комбинированное радикальное лечение с применением лучевой терапии выполнено 4 пациентам, при этом 1 (25,0%) пациент жив в течение 5 лет, а 3 (75,0 %) умерли от осложнений после операции и вследствие генерализации опухолевого процесса.

В результате дисперсионного псевдомногофакторного анализа выяснено, что результаты лечения

больных раком мочевого пузыря стадии T2в-3вG3 не различаются. Гипотеза $H_0: M(X_1) = M(X_2) = \dots = M(X_n)$ принята, т.к. при ее проверке $F_{набл} = 2,02$, что меньше $F_{кр} = 2,33$ при уровне значимости $= 0,05$. Это означает, что различий в выборе органосохраняющего или органорезецирующего лечения в данной группе больных не обнаружено.

Результаты комплексного органосохраняющего лечения (средняя $M = 2,06$), комбинированного органосохраняющего лечения с применением неoadъювантной системной полихимиотерапии (средняя $M = 2,47$), комбинированного органосохраняющего лечения с применением дистанционной лучевой терапии (средняя $M = 2,20$) вполне соотносятся с результатами цистэктомии (средняя $M = 2,80$), цистэктомии в сочетании с химиотерапией (средняя $M = 2,47$) и цистэктомии в комбинации с лучевой терапией (средняя $M = 2,50$).

Выводы

1. Органосохраняющее лечение у больных раком мочевого пузыря на стадиях T1-2aG1-3 и T2в-3aG1-2 является приоритетным по сравнению с органорезецирующим лечением.

2. Результаты органосохраняющего и органорезецирующего лечения на стадиях рака мочевого пузыря T2в-3вG3 оказались одинаковыми.

3. Целесообразно применение комбинированного и комплексного подхода к лечению больных инвазивным раком мочевого пузыря.

4. Уретерокутанеостомия не является методом выбора деривации мочи, являясь причиной летальных исходов у 48% пациентов.

5. Необходимо критично и взвешенно подходить к определению показаний к цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря.

Список литературы

1. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. - М., Высшая школа, 1977. - 479 с.

2. Колесников Г.П. Выбор объема операции при комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря. / Матер. конф. 21-22 мая 1998. - Ростов-на-Дону, 1998. - С. 41-42.

3. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря // Урол. и нефрол. - 1997. - № 2 - С. 25-28.

4. Митряев Ю.И., Понукалин А.Н. Уретеросигмостомия и уретерокутанеостомия при радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря / Матер. конф. 21-22 мая 1998г. - Ростов-на-Дону, 1998. - С. 66-67.

5. Тоначева О.Г., Дыхно Ю.А., Медведева Н.В. Комплексное лечение рака мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря / Матер. конф. 21-22 мая 1998 г. - Ростов-на-Дону, 1998. - С. 92-93.

6. Чепуров А.К., Неменова А.А. Осложнения трансуретральной резекции мочевого пузыря по поводу его опухоли / Урол. и нефрол. - 1996. - № 2. - С. 21-23.