



Ю.В. Думанский, А.В. Мальцев

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ И ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

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

Представлены результаты использования различных режимов неoadъювантного химиолучевого воздействия в комбинированном лечении рака мочевого пузыря Ta-T2a стадий после открытых и трансуретральных резекций. Наиболее эффективной стала схема, включающая способ эндолимфатической полихимиотерапии и при выполнении трансуретральной резекции статистически позволившая статистически достоверно достичь 5-летней выживаемости и средней продолжительности жизни  $96,3\pm 3,63\%$  и  $4,98\pm 0,02$  года соответственно.

Ю.В. Думанський, О.В. Мальцев

## Порівняльна ефективність неoad'ювантної терапії в комбінованому лікуванні раку сечового міхура після відкритих і трансуретральних резекцій

**Ключові слова:** поверхневий рак сечового міхура, відкриті та трансуретральні резекції, комбіноване лікування.

Наведено результати використання різноманітних режимів неoad'ювантного хіміопроменевого впливу в комбінованому лікуванні раку сечового міхура Ta-T2a стадій після відкритих і трансуретральних резекцій. Найефективнішою є схема, що включає розроблений засіб ендолімфатичної поліхіміотерапії і при виконанні трансуретральних резекцій дозволяє статистично достовірно досягти 5-річної виживаності й середньої тривалості життя  $96,3\pm 3,63\%$  і  $4,98\pm 0,02$  роки відповідно.

Y.V. Dumansky, O.V. Maltsev

## Comparative efficacy of neoadjuvant therapy in combined treatment of bladder cancer after open and transurethral resections

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

Results of the use of different modes of neoadjuvant chemoradiation impact in combined treatment of bladder cancer Ta-T2a stages after open and transurethral resection are given. The most effective is the scheme including endolymphatic polychemotherapy and performance of transurethral resection which allows statistically significantly achieve 5-year survival rate in  $96,3\pm 3,63\%$  cases and life expectancy -  $4,98\pm 0,02$  years.

Поиск дополнительных эффективных специальных девитализирующих методов в хирургическом лечении поверхностного рака мочевого пузыря на протяжении нескольких десятилетий является предметом многочисленных исследований [1,3,4]. Специализированная литература изобилует множеством работ, представляющих различные протоколы изучения эффективности более чем двух десятков современных химиопрепаратов, но следует отметить, что значительного прогресса в этом направлении не достигнуто. Полученные результаты мало чем отличаются от только хирургических способов лечения (сегодня основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является малоинвазивная трансуретральная резекция) или достигнутый прогресс является достаточно скромным для решения данной проблемы. В этом аспекте вызывает определенное недоумение факт, что практически все исследования посвящены поиску адъювантных послеоперационных методов лекарственного лечения, а предоперационным способам профилактики внимание практически не уделено [2,5]. Не вызывает сомнения факт, что предоперационная абластика может оказаться не менее эффективной, чем послеоперационное лечение для снижения рецидивов опухо-

левого процесса и, следовательно, улучшения отдаленной выживаемости. Считаем необходимым представить результаты наработок в Донецком областном противоопухолевом центре в этом направлении.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить эффективность неoadъювантного специального воздействия в хирургическом лечении рака мочевого пузыря Ta-T2a стадий после открытых и трансуретральных резекций.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 43 пациента после открытых резекций и 167 пациентов после трансуретральных резекций, находившихся на лечении в Донецком областном противоопухолевом центре в период с 1990 по 2008 г. по поводу рака мочевого пузыря Ta-T2a стадий. Все больные подвержены тому или иному варианту специального предоперационного воздействия на опухолевый процесс. Назначение комбинированного лечения не всегда, особенно на ранних этапах лечения, носило планомерный характер и нередко определялось субъективным мнением хирурга. В более поздних сроках имели возможность рандомизировать исследование при выполнении трансуретральных резекций. Основа неoadъювантного воздействия – химио-лучевая те-



рапия. В лекарственном лечении предпочтение отдано схеме М-ВАС как в самостоятельном неoadъювантном химиотерапевтическом режиме, так и в сочетании с лучевой терапией. Для адъювантного лучевого воздействия использовали традиционный интенсивный крупнофракционный курс лучевой терапии суммарной дозировкой до 25 Гр, разовой 5 Гр. В случаях сочетанного химиолучевого воздействия химиотерапия и лучевое лечение начиналось в один и тот же день. Оперативное лечение (ТУР) выполняли не позднее 72 часов после окончания неoadъювантного воздействия.

Анализ двух исследуемых групп комбинированного лечения с использованием неoadъювантной терапии показал близкие по значению или полное соответствие данных по основным прогностическим признакам.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении открытых резекций использованы 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).

В *таблице 1* представлены варианты неoadъювантного воздействия при выполнении открытых резекций в количественных отношениях.

Таблица 1

#### Варианты неoadъювантного лечения при выполнении открытых резекций по поводу поверхностного рака мочевого пузыря

Неoadъювантная схема	Количество		m(±) при p≤0,05
	абс.	%	
ЛТ	6	13,95	1,77
ЛТ+ХТ	4	9,30	1,83
ЛТ+ЭЛХТ	3	6,97	0,99
ХТ	21	48,83	2,47
ЭЛХТ	9	20,93	1,67
ВСЕГО	43	100	100,00

Как видно из *табл. 1*, статистически значимый результат возможен лишь при изучении эффективности комбинированного лечения с использованием полихимиотерапии,

Таблица 2

#### Количественное соотношение больных в зависимости от варианта предоперационного неoadъювантного лечения

Исследуемые схемы	Количество		m(±) при p≤0,05
	(абс.)	(%)	
ЛТ	33	19,8	1,77
в/в ХТ	32	19,1	1,83
ЛТ + в/в ХТ	41	24,5	0,99
э/л ХТ	30	18,0	2,47
ЛТ + э/л ХТ	31	18,6	1,67
ВСЕГО	167	100,0	100,00

которую использовали в 37 (86,0%) случаях, в т.ч. лишь в 7 (16,3%) случаях в сочетании с лучевым лечением. Использование в 12 наблюдениях способа эндолимфатической химиотерапии не позволяет получить статистически достоверный результат. Таким образом, использование неoadъювантной терапии после открытых резекций свелось лишь к проведению курса ПХТ, что позволило достичь 5-летней выживаемости в 76,2±8,79% случаев, средней продолжительности жизни 4,41±0,06 лет, что не уступает лучшим показателям специализированной литературы.

При выполнении трансуретральных резекций также использованы 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).

Количественное соотношение больных в зависимости от схемы предоперационного неoadъювантного лечения поверхностного рака мочевого пузыря представлено в *таблице 2*, из которой видно, что количественная вариабельность больных в подгруппах лечения была небольшой – от 18,0% до 24,5%, что позволяет при дальнейшем сравнительном анализе получать статистически достоверные результаты. Анализ эффективности неoadъювантных схем, примененных в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря, представлен в *таблице 3*.

Таким образом, наиболее эффективной для всех показателей была схема сочетанного использования эндолим-

Таблица 3

#### Отдаленные результаты комбинированного неoadъювантного воздействия в зависимости от предоперационной схемы лечения

Параметры	Вид лечения	Неoadъювантная терапия в подгруппах									
		ЛТ		в/в ХТ		ЛТ, в/в ХТ		э/л ХТ		ЛТ, э/л ХТ	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Средняя продолжительность жизни		4,76±0,08		4,77±0,04		4,83±0,08		4,53±0,10		4,98±0,02	
5-летняя выживаемость		87,5±6,87		83,8±9,23		93,2±4,64		89,5±5,75		96,3±3,63	



фатической химиотерапии и лучевого лечения: 5-летняя выживаемость составила  $96,3 \pm 3,63\%$  (против  $83,8 \pm 9,23\%$  после внутривенной неoadъювантной терапии, при этом разница статистически достоверна,  $p < 0,01$ ). Разница между другими группами неoadъювантного воздействия оказалась статистически не достоверной. Анализ показателей средней продолжительности жизни также показал аналогичную тенденцию. Наибольшая величина отмечена в группах с применением предоперационной лучевой терапии, однако статистически достоверная разница получена только при сочетании с разработанным способом эндолимфатической терапии  $4,98 \pm 0,02$  года.

#### ВЫВОДЫ

Анализ результатов неoadъювантного специального воздействия в комбинированном лечении рака мочевого пузыря Ta-T2a стадий с использованием открытых и трансуретральных резекций показал высокую эффективность предложенных методов лечения. Наиболее высокую эффективность продемонстрировали методы, основанные на эндолимфатическом пути введения химиопрепаратов, позволивших при выполнении трансуретральных резекций достичь 5-летней выживаемости в  $96,3 \pm 3,63\%$  наблюдений, средней продолжительности жизни  $4,98 \pm 0,02$  года. Подобные результаты, несомненно, оправдывают использование ТУР при раке мочевого пузыря Ta-T2a стадий. Это нацели-

вает на дальнейший поиск более эффективных схем химиопрепаратов и способов лучевого лечения с использованием эндолимфатического пути введения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристова Т.Ю. К выбору лечебной тактики при неинвазивном раке мочевого пузыря. / Т.Ю. Аристова, Л.Д. Шаплыгин, В.Е. Шульц // Материалы V конгр. Рос. о-ва онкоурологов (Москва, 6–8 окт. 2010г.). – М., 2010. – С. 124.
2. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря / Б.П. Матвеев, К.М. Фигурин, О.Б. Карякин. – М.: Вердана, 2001. – 243 с.
3. 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.] // Мат. VI конгр. Рос. о-ва онкоурологов (Москва, 5–7 окт. 2011 г.). – М., 2011. – С. 168–169.
4. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer / A. Pawinski, R. Sylvester, K. H. Kurth [et al.] // J. urol. – 1996. – Vol. 156, №6. – P. 1934–1941.
5. 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.

---

#### Сведения об авторах:

Думанский Ю.В., член-корр. НАМНУ, д. мед. н., профессор, ректор ДонНМУ им. М. Горького.  
Мальцев А.В., к. мед. н., доцент, директор Университетской клиники ДонНМУ им. М. Горького.

---

Поступила в редакцию 20.11.2012 г.