

На правах рукописи

ГАРМАШ Сергей Владимирович

**ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ
ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

(14.01.12 – онкология;
14.01.23 – урология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России (директор – член-корреспондент РАМН, профессор Солодкий В.А.)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Каприн Андрей Дмитриевич
доктор медицинских наук Добровольская Наталья Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Сотников Владимир Михайлович
доктор медицинских наук, профессор Амосов Александр Валентинович

Ведущее учреждение: ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «27» июня 2011 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «____» мая 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

2014
11041

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность работы: По данным ВОЗ рак мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости России занимает 8-е место среди мужчин и 18 среди женщин. Среди всех онкологических больных доля мужчин составляет 4,3%, женщин 1%, при этом впервые установленный диагноз поверхностной формы рака мочевого пузыря встречается у 70%, инвазивная у 25% и у 5% пациентов регистрируются метастазы (EORTC and Medical Research Council 2009). Приведенные данные свидетельствуют об актуальности проблемы лечения больных с поверхностным раком мочевого пузыря.

Стандартным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является трансуретральная резекция с адьювантной иммунотерапией (БЦЖ) либо внутривезикулярной химиотерапией. Безрецидивная выживаемость более 10 лет при проведении комбинированного лечения (ТУР + БЦЖ) составляет 65%, адьювантная внутривезикулярная химиотерапия позволяет снизить частоту рецидивирования в среднем на 18% (EORTC and Medical Research Council 2009). При этом у 32% пациентов с адьювантной терапией отмечаются общие и локальные осложнения в виде циститов различной степени тяжести, аллергических реакций и прочих изменений, не купирующихся к моменту следующей инстилляции. Существующие в настоящий момент способы лечения этих осложнений не позволяют в полной мере осуществить коррекцию токсических реакций и продолжить запланированное противоопухолевое лечение в полном объеме. В таких случаях лечение прерывается или может быть прекращено, что, в свою очередь, влияет на частоту рецидивирования опухолевого процесса. Методы адьювантной терапии оказываются неэффективными для значительного числа пациентов из-за развивающихся осложнений, приводящих к нарушению кратности введения препарата, либо отмены лечения. Это требует усовершенствования современных подходов к лечению поверхностного РМП. Стандартизированные подходы лечения возникающих осложнений комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря не существуют. Применяемые в обычной практике

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.-Петербург
ОЗ 2014 г. кт 442

нестероидные противовоспалительные препараты, альфаблокаторы, уроантисептики и антибактериальные препараты не позволяют достигнуть требуемого эффекта. На современном этапе представляет интерес применение новых технологий на базе системной и локальной озонотерапии в комбинации с существующими методами лечения при осложнениях комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Обоснованием применения системной и локальной озонотерапии в коррекции возникающих осложнений комбинированного лечения являются известные механизмы прямого бактерицидного, фунгицидного и вируцидного, противовоспалительного действия, обезболивающего, дезинтоксикационного, противогипоксического и иммуномодулирующего воздействия [Гранов А.М., Винокуров В.Л., 2002; Конторщикова К.Н., 1995]. Отсутствие в отечественных и зарубежных источниках стандартизированных подходов в коррекции возникающих осложнений комбинированного лечения мочевого пузыря, препятствующих выполнению адъювантной терапии, обуславливает необходимость разработки дополнительных методик, позволяющих снизить количество токсических реакций и обеспечить оптимальные объемы адъювантной терапии, что и явилось целью настоящей работы.

Цель исследования

Увеличение безрецидивной выживаемости, улучшение качества жизни пациентов поверхностной формой рака мочевого пузыря за счет снижения количества осложнений, вызванных внутривезикулярной иммуно – химиотерапией, посредством использования системной и локальной озонотерапии.

Задачи исследования

1. Провести анализ характера осложнений комбинированного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря.
2. Оценить безрецидивную выживаемость в группах больных с осложнениями комбинированного лечения и при использовании терапевтического комплекса озонотерапии.

3. Разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, которые позволяют снизить количество осложнений адьювантной внутрипузырной терапии.

Научная новизна

Проведена оценка структуры осложнений адьювантной внутрипузырной химио- иммунотерапии при поверхностном раке мочевого пузыря и их влияния на 5-летнюю безрецидивную выживаемость в группах больных с различными видами комбинированного лечения.

Разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих снизить количество осложнений комбинированного лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Изучены возможности разработанного лечебно-профилактического комплекса в оптимизации проводимого лечения и его влияния на 5 летнюю безрецидивную выживаемость в группах больных с различными видами комбинированного лечения.

Практическая значимость

Применение комплекса системной и локальной озонотерапии позволяет снизить количество осложнений комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря и провести лечение в запланированные сроки, тем самым увеличить безрецидивную выживаемость и улучшить качество жизни этих пациентов.

Основные положения выносимые на защиту

1. Разработанный лечебно-реабилитационный комплекс, включающий системную и локальную озонотерапию, позволяет осуществить коррекцию как местных, так и системных осложнений комбинированного лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

2. Сформированный алгоритм применения данного комплекса дает возможность сохранить кратность и продолжительность противоопухолевого лечения, что увеличивает безрецидивную выживаемость и улучшает качество жизни пациентов.

Реализация результатов исследования

Результаты работы разработаны, внедрены и используются в научной и практической деятельности подразделения урологии ФГУ РНЦРР Росздрава.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на 1 конгрессе Российского общества онкоурологов, заседании научно-практической конференции ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 108 листах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 6 рисунками. Список литературы содержит 70 отечественных и 108 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач сплошным невыборочным методом было обследовано 225 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $53,25 \pm 9,02$ года), из них 56 женщины и 169 мужчин, имеющих поверхностный рак мочевого пузыря (РМП) и прошедших комбинированное лечение в урологическом отделении РНЦРР с 1998 по 2005г. Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с последней редакцией классификации TNM международного противоракового союза.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов морфологически подтвержденного первичного РМП T_a, T₁N₀M₀ стадий с последующим курсом комбинированного лечения: трансуретральная резекция (ТУР) с адьювантной внутрипузырной химио- или иммунотерапией. В табл. 1

представлены характеристика опухолевого процесса у всех обследованных пациентов.

Таблица 1
Распределение больных РМП в зависимости от характеристик опухоли

Характеристика опухоли		Абс.	%
Уровень инвазии	Ta	95	44,1
	T1	120	55,8
Степень дифференцировки	G1	148	68,8
	G2	52	24,1
	G3	15	6,9
Количество опухолевых очагов	единичные	123	57,2
	множественные	92	42,7
Размеры опухолевых очагов	менее 1,0 см	41	19
	от 1,0 до 3,0 см	102	47,4
	более 3,0 см	72	33,4
Локализация опухолевых очагов	верхушка	13	6
	задняя стенка	34	15,8
	левая стенка	81	37,6
	правая стенка	87	40,4
Гистологическое строение	переходно-клеточный рак	206	95,8
	плоскоклеточный рак	2	0,9
	аденокарцинома	7	3,2

Уровень инвазии TaN0M0 отмечался у 44,2% пациентов, в остальных случаях наблюдалось распространение на субэпителиальную соединительную ткань T1N0M0. В исследуемой группе преобладали больные с высокодифференцированными опухолями мочевого пузыря (68,8%), низкая степень дифференцировки отмечена в 7% случаях. У 57,2% обследованных наблюдались единичные опухоли. Пациенты распределялись по группам риска раннего и позднего рецидивирования и прогрессии опухоли с использованием классификации наиболее клинически значимых патологических факторов Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC):

- мультифокальность опухоли.
- размер опухоли более 3 см.
- категория T.
- средняя (G2) и низкая (G3) степень дифференцировки опухоли.

Были выделены следующие группы риска:

1. Низкий риск: единичные опухоли, TaG1 - 78(36,2%).
2. Умеренный риск: все остальные опухоли, T1,G1-2 - 91(42,3%).
3. Высокий риск: T1G3, множественные опухоли, > 3 см., - 46(21,4%).

Большинство больных находились в группе умеренного (42,3%) и низкого (36,2%) риска рецидивирования поверхностного РМП. В плане комплексного лечения всем пациентам выполнялась трансуретральная резекция и последующей адъювантной иммунотерапией (БЦЖ) либо внутрипузырной химиотерапией. В последующем для динамического мониторинга выполнялось цистоскопическое исследование, которое проводилось каждые три месяца в течение двух лет и каждые шесть месяцев в последующие два года. Дополнительно выполнялось цитологическое исследование осадка мочи и проточная цитометрия. Время наблюдения после комбинированного лечения составило от 5 до 7 лет.

Эффективность лечения и отдаленные результаты, были оценены у 150 пациентов, которые на начальном этапе исследования были сформированы в группы сравнения в зависимости от вида комбинированного лечения.

- 1 группа - ТУР + БЦЖ (55 пациентов)
- 2 группа - ТУР + доксорубин (45 пациентов)
- 3 группа - ТУР + митомицин С (50 пациентов)

Статистически значимых отличий в возрастной структуре исследуемых групп не наблюдалось. При сравнении структуры половой принадлежности доля мужчин была в 4 раза больше чем женщин.

Для изучения характера рецидивирования в зависимости от осложнений комбинированного лечения было выделено две группы сравнения:

- группа А – без осложнений (106 пациентов)
- группа Б – с различными осложнениями комбинированного лечения (44 пациента)

Статистически значимых различий в распределении по полу между группами А и Б не выявлено. Зарегистрирована прямая корреляция между возрастом и частотой развития осложнений комбинированной терапии. В

группе с осложнениями у пациентов в возрасте 60 лет токсические реакции развились в 70,5% случаев, в группе без осложнений с аналогичными возрастными показателями в 2 раза ниже (34%).

По результатам проведенного исследования разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих снизить количество осложнений адъювантной внутрипузырной терапии и продолжить запланированное лечение. Эффективность проведенных лечебно-профилактических мероприятий оценена у 75 пациентов, имевших поверхностный рак мочевого пузыря и нуждавшихся в курсе комбинированного лечения, которые, наряду с традиционными методами терапии, принимали участие в разработанной нами программе лечебно-реабилитационных мероприятий. Группу контроля составили 150 пациентов. Динамика состояния оценивалась на протяжении не менее чем 5 лет (рис 1).

Все больные, поступившие в стационар, проходили комплексное обследование, проведенное на основании специально разработанной схемы.

Общеклиническое обследование:

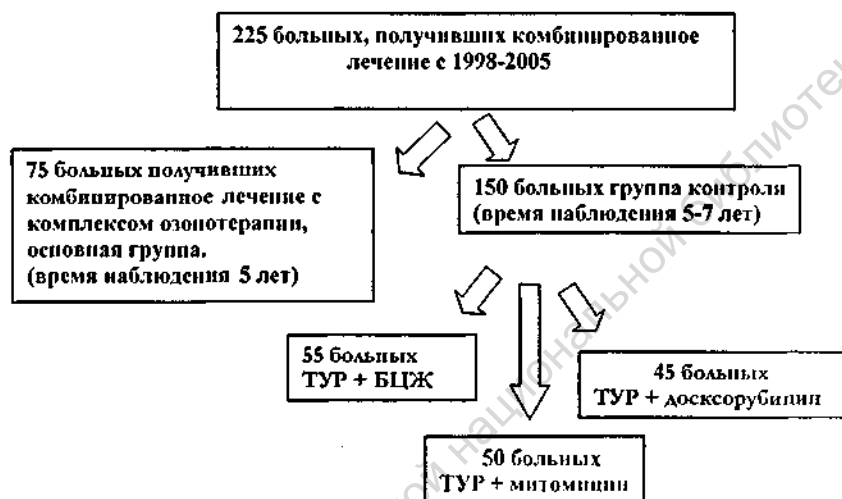
- 1) Общий анализ мочи.
- 2) Цитологическое исследование осадка мочи.
- 3) Обзорный снимок мочевой системы и экскреторная урография выполнялась на рентгеновском аппарате «*Compact Diagnostic*» (*Philips*)
- 4) Ультразвуковое сканирование мочевого пузыря проводилось трансабдоминально на аппарате *B-K Medical 2102 Hawk* (ФРГ). Использовались линейный и конвексные датчики 3,5 – 5,0 мГц.
- 5) КТ малого таза с внутривенным введением контрастного препарата (*Омнипак, Визипак*). Информация, получаемая при сканировании пациента, была представлена последовательными поперечными срезами и 3D.
- 6) Магнитно-резонансную томографию малого таза проводили на томографе «*Marconi Proview*» (*Финляндия*) со сверхпроводящим магнитом с напряженностью магнитного поля 1,5Т. T1-взвешенное изображение получали

в трех перпендикулярных плоскостях (аксиальной, фронтальной и сагитальной), в режиме SE (спин-эхо), толщиной среза 5 мм.

7) Цистоскопия с биопсией опухоли. Определяли форму роста, расположение опухоли, количество новообразований.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Рис. 1



Таким образом, диагноз РМП у всех больных был подтвержден морфологически, клиническая диагностика основывалась на данных УЗИ, МРТ или КТ, цистоскопического исследования с биопсией образования, на цитологическом исследовании мочи, клинических и биохимических анализах крови. Всем обследованным больным выполнялась трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью и удалением всех видимых образований. Гистологическое исследование материала от различных резецированных фракций проводилось отдельно. Непосредственно после хирургического вмешательства проводилась внутрипузырная химиотерапия. При этом строго соблюдался временной фактор, первая инстилляционная проводилась в течение первых 24 часов после ТУР. Необходимость дальнейшего продолжения химиотерапии была обусловлена прогнозом и риском развития рецидива

опухоли. Для групп пациентов со средним и высоким риском рецидивирования однократного введения было недостаточно, так как вероятность рецидивирования в данных группах была более значительна. Внутрипузырная химиотерапия проводилась в полном объеме или иммунотерапия инстилляциями БЦЖ суммарно не менее 1 г препарата, поддерживающее лечение не более 1 года. Пациентам с высоким риском прогрессирования после непосредственной инстилляцией химиопрепарата назначалась внутрипузырная БЦЖ-терапия в дозе не менее 1г., время экспозиции препарата составляло от 1 до 2 часов.

Режимы внутрипузырной химиотерапии и иммунотерапии:

- Доксорубин 50 мг в 40 мл изотонического раствора внутрипузырно на 1 ч еженедельно в течение 8 недель.
- Митомицин С 40 мг в 40 мл изотонического физиологического раствора внутрипузырно на 1 час еженедельно в течение 4-8 недель.

В отличие от химиотерапевтических препаратов, БЦЖ нельзя вводить немедленно после резекции мочевого пузыря из-за высокой вероятности генерализации туберкулезного процесса. БЦЖ-терапию начинали после эпителизации зоны резекции, обычно через 2-3 недели после ТУР. Внутрипузырное введение вакцины БЦЖ проводили по следующей методике: 100 мг вакцины разводили в 40 мл физиологического раствора и вводили в мочевой пузырь на 2 часа. Инстилляцию проводились еженедельно в течение 6-8 недель.

В ходе лечения в 32-47% случаев проведение внутрипузырной химио- и иммунотерапии, осложнялось развитием как локальных так системных реакций, таких как гематурия, дизурия, циститы, кожная сыпь, эпидидимиты, не купирующиеся к моменту следующей инстилляцией, что являлось причиной для прерывания курса лечения, а иногда и отказа от его продолжения. Существующие в настоящий момент способы терапии этих осложнений, не позволяют в полной мере осуществить коррекцию токсических реакций и

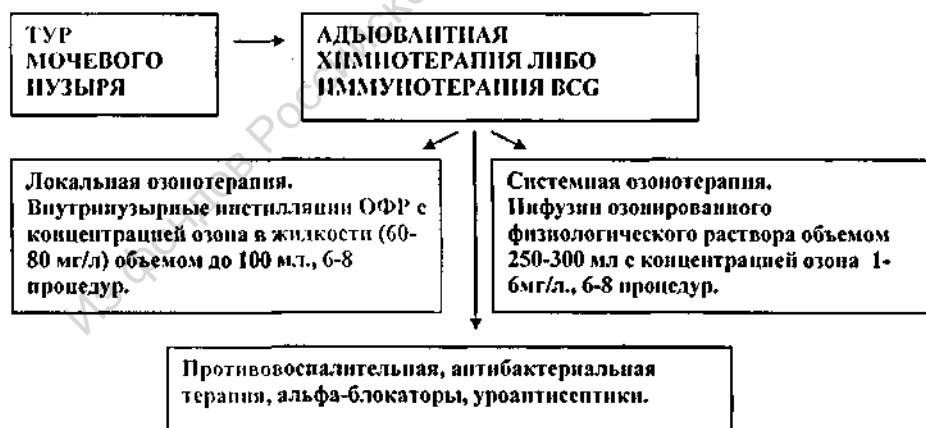
продолжить запланированное противоопухолевое лечение в полном объеме. В таких случаях лечение прерывается или может быть прекращено, что в свою очередь, влияет на частоту рецидивирования опухолевого процесса.

Для оценки токсичности препаратов использовались критерии, предложенные Национальным Институтом Рака (NCIC-CTC Criteria; Version 2006, revised).

Согласно этим критериям, рекомендуется оценивать острую и подострую токсичность по 5 ступеням (от 0 до 4) в зависимости от проявлений токсического воздействия.

С целью соблюдения сроков и кратности введения препаратов, снижения частоты и степени тяжести осложнений, комбинированного лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря, нами был разработан лечебный комплекс терапии общих и местных осложнений внутрипузырной химио- и иммунотерапии, на базе озонотехнологий с использованием отечественной озонотерапевтической автоматической установки с деструктором озона УОТА-60-01- «Медозон» (рис 2).

Рис.2 Лечебный комплекс терапии общих и местных осложнений.



Как уже упоминалось ранее, все больные поверхностной формой рака мочевого пузыря на первом этапе были подвергнуты хирургическому лечению. В послеоперационном периоде проводилась иммунотерапия вакциной БЦЖ

либо адъювантная химиотерапия с еженедельными инстилляциями препарата; в этот же период применялась озонотерапия с целью коррекции развития осложнений внутрипузырной терапии. Целью озонотерапии являлось достижение дезинтоксикационного, противовоспалительного, гемостатического, бактерицидного, общетонизирующего, иммуно- и гемостимулирующего местного и общего эффекта.

Системная озонотерапия включала курс из 6-8 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора объемом 250-500 мл с концентрацией озона 1-6 мг/л. Озонированные растворы вводили внутривенно капельно со скоростью 30-60 кап./мин. в первые 10 мин. процедуры для предотвращения флебитов.

Местная озонотерапия проводилась в виде внутрипузырных инстилляций ОФР с повышенной концентрацией озона в жидкости (60-80 мг/л) объемом 100-150 мл.

Процедуры начинали проводить с первых дней внутрипузырной терапии. В дни введения химиопрепаратов озонотерапию не проводили. Через день после начала иммуно- и химиотерапии осуществлялось внутривенное и внутрипузырное введение озонированного физраствора, в дальнейшем повторявшееся 3 раза в неделю через день до окончания курса иммуно- или химиотерапии. В дополнение к озонотерапии в комплексной терапии использовались фармакологические методы профилактики и коррекции химических внутрипузырных ожогов: нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики (фторхинолоны, цефалоспорины), противоаллергические средства (тавегил, супрастин).

Для статистического анализа полученных результатов были использованы компьютерные программы Microsoft Excel (Версия 7.1.), Statistica 5.1. Для внутригруппового и межгруппового сравнения параметров, учитывая численную разницу выборок, использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для внутригруппового сравнения отдельных параметров использовался непараметрический знаково-ранговый критерий Уилкоксона.

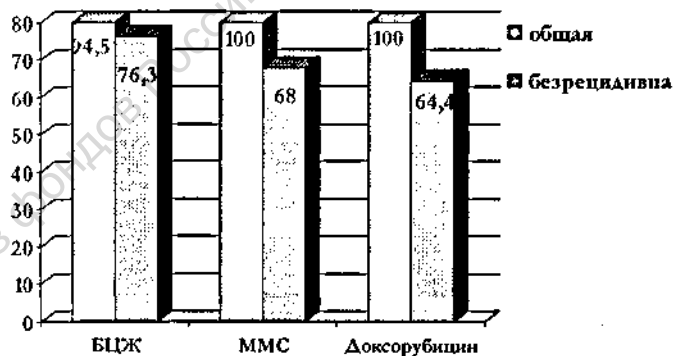
Количественные показатели сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверность распределения отдельных признаков оценивалось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Критерием достоверности считалось достижение уровня значимости $p < 0,05$. Для установления корреляционных взаимосвязей рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования.

Мы провели анализ показателей 5-летней выживаемости в зависимости от вида комбинированного лечения и структуры осложнений комбинированного лечения. Отдельное внимание было уделено разработке комплекса лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих снизить количество осложнений и завершить курс иммуно- и химиотерапии.

На первом этапе проводился анализ общей и безрецидивной 5-летней выживаемости в зависимости от вида комбинированного лечения РМП, 150 больных получавших в послеоперационном периоде терапию БЦЖ (55 пациентов), доксорубицином (45 пациентов) или митомицином С (50 пациентов) (рис.3).

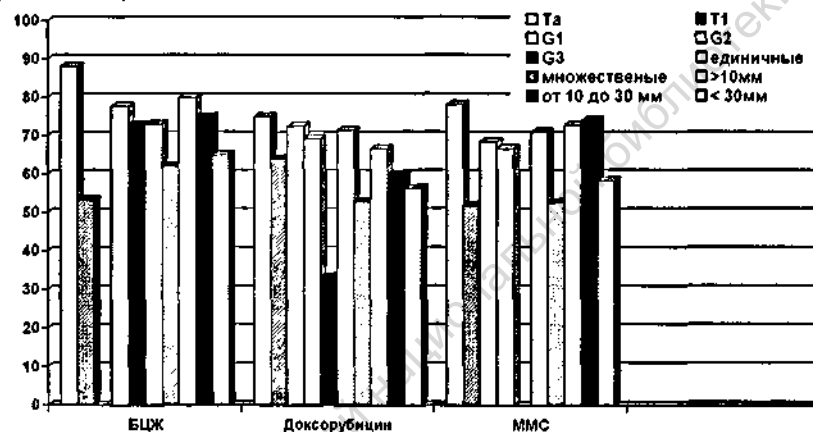
Рис.3 Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РМП с различными вариантами комбинированного лечения



Снижение общей пятилетней выживаемости отмечено только в группе БЦЖ, здесь же наблюдалась тенденция к самой высокой безрецидивной пятилетней выживаемости, однако при более длительном наблюдении показатели ее снижались до 62%, что было на 5-9% меньше, чем в группах с внутривенной химиотерапией. Полученные результаты можно объяснить

тем, что в группе получавшей в послеоперационном периоде БЦЖ-терапию, преобладали пациенты с умеренным и высоким риском рецидивирования. У пациентов получавших цитостатики, чаще регистрировался низкий и умеренный риск рецидивирования. Статистически значимых на уровне $p < 0,05$ различий в пятилетней выживаемости в исследуемых группах не выявлено.

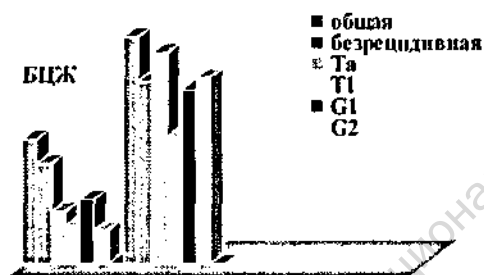
Рис4. 5-тилетняя безрецидивная выживаемость в группах с различными вариантами комбинированного лечения больных РМП и характеристиками опухолевого процесса



Статистически значимых различий, между показателями пятилетней выживаемости и в характере рецидивирования между группами не зарегистрировано ($p < 0,05$). Отмечались статистически значимые различия в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня инвазии: в группе, получавшей доксорубин, безрецидивная выживаемость в случае низкодифференцированного РМП была достоверно ниже, чем при средне- и высокодифференцированных опухолях ($p < 0,05$) и составляла не более трети больных. В группе БЦЖ-терапии значимое снижение 5-летней безрецидивной выживаемости отмечено у пациентов со стадией РМП T1 по сравнению со стадией Ta. Наиболее часто выявлялось местное, единичное рецидивирование. Мультифокальный рост рецидивирующей опухоли отмечался только в группах, где проводилась внутривенная химиотерапия доксорубином и митомцином C (рис4).

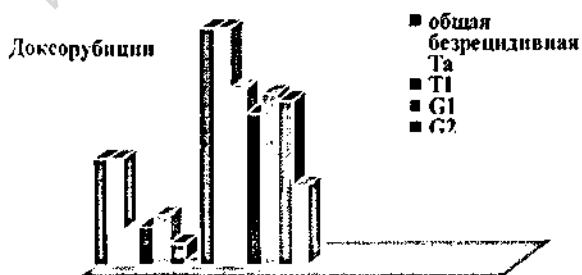
При оценке результатов в группе адъювантной БЦЖ-терапии, в которую входили больные со средним и высоким риском рецидивирования, общая 5-летняя выживаемость составила 94,5%. Из 55 больных безрецидивное течение за время наблюдения отмечено у 76,4% больных, рецидивы РМП выявлены у 13 (23,6%) пациентов. Статистически значимым явилась выживаемость больных в стадии Т_a, что на 34,7% выше, чем у пациентов со стадией Т₁. Не выявлено различий безрецидивной выживаемости в зависимости от размера и количества опухолей (рис 5).

Рис. 5. 5-летняя выживаемость больных РМП с адъювантной терапией БЦЖ.



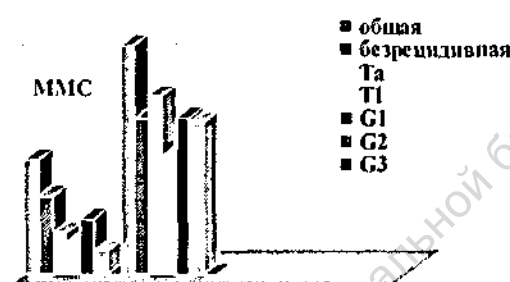
При оценке больных в группе адъювантной терапии доксорубицином 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с со стадией Т_a оказалась на 11% больше, чем у пациентов со стадией Т₁. Значимым прогностическим признаком явилась степень дифференцировки опухоли. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с высокодифференцированными опухолями была на 39% выше чем с низкодифференцированными опухолями (рис 6).

Рис. 6. 5-летняя выживаемость больных РМП с адъювантной терапией доксорубицином.



Из 50 больных группы адъювантной внутривузырной химиотерапии митомицином С, безрецидивное течение за время наблюдения отмечено у 34 (68,0%) больных. Клиническое прогрессирование РМП за время наблюдения выявлено у 16 (32,0%) больных. 5-летняя безрецидивная выживаемость больных со стадией Т_a оказалась на 26% выше, чем у пациентов со стадией Т₁ (рис.7).

Рис. 7. 5-летняя выживаемость больных РМП с адъювантной терапией митомицином.



Остальные показатели в исследуемых группах были статистически не значимыми.

На втором этапе проведен анализ структуры осложнений комбинированного лечения РМП, а также показателей общей и безрецидивной 5-летней выживаемости у пациентов с осложнениями. Для изучения характера рецидивирования процесса в зависимости от наличия осложнений комбинированного лечения было выделено две группы сравнения: группа А без осложнений и группа Б с различными осложнениями иммуно- и химиотерапии. Из 150 пациентов, находившихся под динамическим наблюдением после комбинированного лечения, у 29,3% были отмечены различные осложнения, приводившие к необходимости прервать курс адъювантной внутривузырной терапии. Статистически значимых различий в степени дифференцировки опухоли и первичности процесса между группами А и Б не выявлено. Уровень инвазии Т₁ достоверно чаще наблюдался у пациентов с осложнениями, 70,45% из которых были в возрасте 60 лет и старше (таблица 6).

Таблица 6

Распределение больных РМП с осложнениями комбинированного лечения и без осложнений в зависимости от степени инвазии и дифференцировки опухоли.

Характеристика опухоли		Группа А, без осложнений (n=106), %	Группа Б, с осложнениями(n=44),%
Уровень инвазии	Ta	51,9	29,5*
	T1	48,1	70,4*
Степень дифференцировки	G1	71,7	56,8
	G2	28,3	36,3
	G3	0	6,8

* - $p < 0,05$ при сравнении с группой А

К основным осложнениям комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря относились местная токсичность, включающая боль, воспалительные явления в мочеполовых органах (дизурия, дисменорея), цистит, учащенное мочеиспускание и макрогематурию, кожные проявления (аллергическая сыпь), а также системная токсичность в виде лихорадки с ознобом, повышением температуры тела и общим недомоганием.

Более 50% клинически значимых осложнений группы Б и преобладание осложнений системного характера отмечалось у больных, получавших БЦЖ-терапию. Из них тяжелые осложнения (3-4 степени) местного характера встречались у троих пациентов (5,45%) и включали в себя выраженный цистит, макрогематурию со сгустками, поллакиурию чаще 1 раза в час. Доля местных и общих осложнений в группах химиотерапии доксорубицином и митомидином С была примерно одинаковой. В группе с внутривезикулярным введением доксорубицина было выявлено 24,4% случаев развития клинически значимых осложнений, приводящих к прерыванию курса химиотерапии. Ещё у 13,3% пациентов симптоматика не достигала уровня, при котором было необходимо отменять лечение. Доля местных осложнений 3 степени составила 2,2% (цистит с неустраиваемыми симптомами и выраженной поллакиурией), осложнения 4 степени по шкале токсичности не отмечались (рисунок 8).

Прерывание курса внутривезикулярной химиотерапии митомидином С было необходимо у 20% больных этой группы в связи с развитием осложнений 2-4 степени по шкале токсичности и системной патологии. В 1 случае (2%) наблюдался выраженный цистит с поллакиурией, макрогематурией со сгустками

и боли, неконтролируемой ненаркотическими анальгетиками, в процессе терапии не отмечалось.

Рис 8. Проявления токсичности у больных РМП в зависимости от групп комбинированного лечения

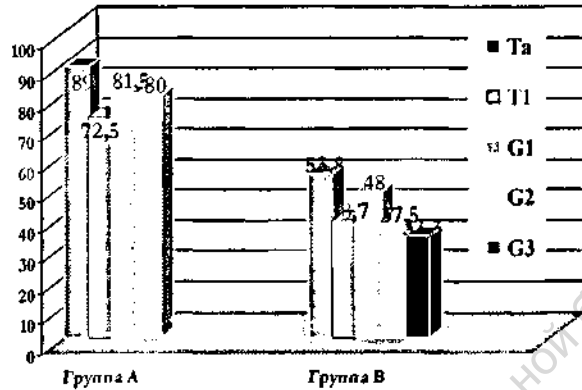


В целом, средняя частота развития выраженных осложнений в группе Б (4 степени по шкале токсичности) составила 4,5% случаев, 3 степени – 6,8% случаев; в одном случае наблюдалась лихорадка более 39,5°C.

При анализе зависимости общей и безрецидивной 5-летней выживаемости у пациентов с развившимися местными либо общими осложнениями адъювантной терапии выявлено значимое снижение 5-летней безрецидивной выживаемости при всех формах опухолевого процесса. Максимальное снижение выживаемости отмечено у больных с низкодифференцированными опухолями, 5-летняя выживаемость составила 33,3%, при средней степени дифференцировки опухоли безрецидивная выживаемость у пациентов с осложнениями не превышала 45%. Развитие осложнений внутрипузырной химио- и иммунотерапии в послеоперационном периоде на 37,95% повышает долю рецидивов в 5-летний период наблюдения. Безрецидивная пятилетняя выживаемость в группе больных с осложнениями составляла менее 50%, общая – 93,2% (рисунок 9). На третьем этапе, по результатам проведенного исследования, был разработан и внедрен в лечебный процесс комплекс лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих

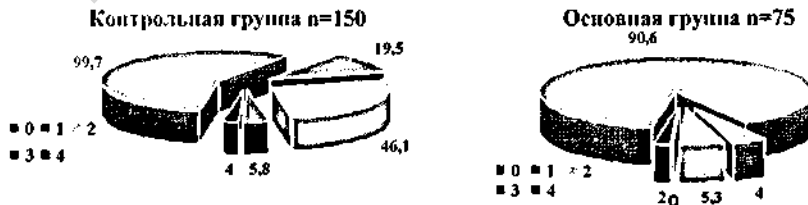
снизить количество осложнений иммунотерапии и адьювантной внутрипузырной терапии и продолжить проводимое лечение.

Рис. 9. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РМП в зависимости от развития осложнений.



Четвертый этап включал в себя оценку эффективности примененных методик в группе из 75 пациентов, перенесших оперативное вмешательство и курс иммуно- или химиотерапии по поводу неинвазивного РМП. Эти больные наряду с традиционными методами терапии принимали участие в разработанной нами программе лечебно-реабилитационных мероприятий, а 150 пациентов из ретроспективно обследованных, составили группу контроля. Динамика состояния оценивалась на протяжении не менее, чем 5 лет. Достоверные различия между основной и контрольной группами были отмечены в отношении частоты развития всех типов осложнений. Наиболее эффективно разработанная нами технология воздействовала на местную токсичность препаратов: доля осложнений (рис.10) снизилась на 24% ($p < 0,05$).

Рис.10. Динамика осложнений в основной и контрольной группах



В целом в контрольной группе у 6 человек (4%) развивались выраженные осложнения (3-4 степень по шкале токсичности), приводящие к прекращению курса внутрипузырной терапии. В основной группе риск тяжелых осложнений был минимизирован, местные осложнения 1 и 2 степени либо не требовали дополнительной коррекции, либо купировались симптоматически. Местные осложнения 3 и 4 степени, а также выраженная системная токсичность не наблюдались ни у кого из пациентов, проходивших курс дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, что позволяло проводить в основной группе послеоперационную иммуно- и химиотерапию в полном объеме (рис 11).

Рис. 11. Показатели токсичности в контрольной и основной группе



Выявлено достоверное улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Применение озонотерапии в комплексе с фармакотерапией и внутрипузырной химио- и иммунотерапией РМП в послеоперационном периоде на 12,7% снижало долю рецидивов РМП в 5-летний срок (различия достоверны при $p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7
5-летняя выживаемость при комбинированном лечении РМП в основной и контрольной группах

Выживаемость	Группа А, без осложнений (n=106),%		Группа Б, с осложнениями (n=44),%	
	Абс.	%	Абс.	%
общая	106	100	41	93,1*
безрецидивная	86	81,1	19	43,1*

Наиболее выраженная тенденция к улучшению 5-летней безрецидивной выживаемости отмечалась при опухолях со степенью дифференцировки G2 и G3. Среднее улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости при применении озono- и фармакотерапевтического лечебно-профилактического комплекса составило 11,5%. В основной группе преобладали единичные местные рецидивы (16%), выявлен лишь единичный случай мультифокального роста рецидивной опухоли; генерализация РМП, в отличие от контрольной группы, не наблюдалась (таблица 8).

Таблица 8
5-летняя безрецидивная выживаемость больных при комбинированном лечении РМП в основной и контрольной группах

Показатели опухолей		5-летняя безрецидивная выживаемость	
		контрольная группа, (n=150), %	основная группа, (n=75), %
Уровень инвазии	Ta	82,3	87
	T1	59,7	68
Степень дифференцировки	G1	73,2	83
	G2	65,2	85
	G3	33,3	50

Таким образом, разработанный нами алгоритм проведения лечебных и профилактических мероприятий, включающий озонотерапию и фармакотерапию, позволяет снизить количество осложнений комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря и провести запланированную терапию в полном объеме. Следствием этого является уменьшение количества рецидивов РМП в 5-летний срок наблюдения (различия достоверны при $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ.

1. У 28% пациентов, получивших внутривезикулярную химиотерапию и у 50% больных, получавших БЦЖ-терапию, отмечаются клинически значимые осложнения местного и системного характера.

2. Статистически значимых различий между показателями пятилетней выживаемости и характером рецидивирования в группах с различными видами комбинированного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря не выявлено.

При проведении химиотерапии 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с низкодифференцированным РМП достоверно ниже, чем при средне- и высокодифференцированных опухолях и составляет 33,3%. При использовании БЦЖ-вакцины 5-летняя безрецидивная выживаемость зависит от стадии РМП при T1 (53,3%), при Ta (88%).

3. Осложнения адьювантной внутрипузырной терапии РМП, приводящие к прерыванию курса иммуно- или химиотерапии, снижают показатели безрецидивной 5-летней выживаемости. В группе осложнений безрецидивная выживаемость составляет – 43,1%, в группе без осложнений 81,1%. Статистически значимых различий общей выживаемости между группами не выявлено.

4. Комплекс дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, включающий озонотерапию и фармакотерапию, способствует достоверному снижению частоты развития как местных, так и общих осложнений иммуно- или химиотерапии на 24% по сравнению с контрольной группой, что позволяет закончить курс лечения в полном объеме (в контрольной группе осложнения зарегистрированы у 38,7%, в основной группе 14,7%).

5. Комплекс дополнительных лечебно-профилактических мероприятий статистически значимо улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 12,7%. Наиболее выраженная тенденция к улучшению 5-летней безрецидивной выживаемости отмечается при опухолях со степенью дифференцировки G2 и G3.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения количества осложнений комбинированного лечения необходимо применение комплекса дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, включающих местную и системную озонотерапию.

2. Внутривенное и внутрипузырное введение озонированного физиологического раствора необходимо проводить с первых дней

внутрипузырной терапии, 3 раза в неделю, до окончания курса иммуно- или химиотерапии.

3. Рекомендуемые дозировки для внутривенных инстилляций – ОФР объемом 250-500 мл., с концентрацией озона – 1-6мг/л., для внутрипузырных инстилляций – ОФР с объемом 100-150 мл., с концентрацией озона 60-80 мг/л.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гармаш С.В. Гемцитабин в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2003 - №5

2. Каприн А.Д., Титова В.А., Иванов С.А., Клименко А.А., Гармаш С.В. Системная и внутрипузырная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза. //Онкоурология.- 2006.- №4.- С. 35-37.

3. Каприн А.Д., Гармаш С.В., Костин А.А. Мониторинг больных поверхностным раком мочевого пузыря //Материалы I конгресса Российского общества онкоурологов: - Москва, 2006. - С.86-87.

4. Гармаш С.В., Костин А.А. Гемцитабин в качестве монотерапии при распространенных формах рака мочевого пузыря// Материалы I конгресса Российского общества онкоурологов: - Москва, 2006. - С.91-92.

5. Панышин Г.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гармаш С.В., Елагин В.О. Диагностика и лечение осложнений у больных раком мочевого пузыря в стадии T1-T2N0M0, после проведенного комбинированного лечения. //Врачебное сословие. - 2007г. - №2. – С.12- 15.

6. Панышин Г.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д., Костин А.А., Гармаш С.В., Елагин В.О. Оценка повреждений слизистой оболочки у больных раком мочевого пузыря в стадии T1-T2N0M0, получавших лучевую или внутрипузырную химиотерапию. //Вопросы онкологии. - 2008. - №1.-С.98-101.

7. Каприн А.Д. Добровольская Н.Ю. Гармаш С.В. Лечебно-реабилитационные мероприятия осложнений комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря. //Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. - №2. - С159-171.

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Заказ № 133-а/24/2011 Подписано в печать 24.05.2011 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровик", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

Из фондов Российской национальной библиотеки

11 - 11041

2014
11041

Из фондов Российской национальной библиотеки