

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, Т1 И Т1S)

Леявин К.Б.<sup>1</sup>, Дворниченко В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: [LelyavinK@rambler.ru](mailto:LelyavinK@rambler.ru)

Проведено одноцентровое, рандомизированное, открытое, ретроспективное, обсервационное, когортное клиническое исследование, в котором приняло участие 896 больных мышечно-неинвазивным (Ta, T1 и T1s) раком мочевого пузыря. Из них у 256 (28,6%) пациентов (основная группа) применены биполярные технологии эндоретрального удаления опухолей мочевого пузыря в 0,9% растворе NaCl (TURis-vap), а 640 (71,4%) больных (группа клинического сравнения) были оперированы с помощью эталонного метода - монополярной трансуретральной резекции и вапоризации (TUR-vap) опухоли мочевого пузыря. В качестве основных преимуществ биполярной TURis-vap в 0,9% растворе NaCl используемой в эндоретральном лечении мышечно-неинвазивного РМП перед монополярной ТУР для большинства пациентов можно ожидать: сокращение продолжительности оперативного вмешательства, частоты хирургических осложнений, сроков послеоперационной катетеризации мочевого пузыря и послеоперационного койко-дня. Возможность пролонгации оперативного вмешательства делают метод безопасным для больного даже на этапе освоения. Очевидное преимущество биполярной трансуретральной резекции и вапоризации опухолей мочевого пузыря по сравнению с другими предполагает, что в ближайшем будущем TURis-vap будет служить в качестве «золотого стандарта» в хирургии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, биполярная трансуретральная резекция и вапоризация, монополярная трансуретральная резекция и вапоризация, послеоперационные осложнения, рецидивирование.

## SURGICAL AND COMPLEX TREATMENT OF MUSCLE-NON-INVASIVE BLADDER CANCER (TA, T1 AND T1S)

Lelyavin K.B.<sup>1</sup>, Dvornichenko V.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University

<sup>2</sup> Irkutsk State Academy of Postgraduate Medical Studies, Russia. Russian Federation. 664079, Irkutsk, Red the uprising str., 1, e-mail: [LelyavinK@rambler.ru](mailto:LelyavinK@rambler.ru)

It was made single-center, randomized, open, retrospective, observational, cohort clinical research, which was attended 896 patients with muscle-non-invasive (Ta, T1 and T1s) bladder cancer. With respect to 256 (28,6%) patients (the main group) were applied bipolar technologies of endourethral resection of the bladder cancer in 0,9% solution of NaCl (TURis-vap). The other 640 (71,4%) patients (the group of the clinical comparison) were operated with a help of classic method monopolar transurethral resection of the bladder tumor and the vaporization (TUR-vap). As main advantages of the bipolar TURis-vap in 0,9% solution NaCl, which is used in endourethral treatment of the muscle-non-invasive bladder cancer before the monopolar TUR, is possible to expect: reduced duration of the operational intervention, number of the surgical complications, reduced postoperative catheterization of the bladder and the less number of days in a hospital. Possibility of prolongation of the operational intervention makes this method safe even at the stage of development. The obvious advantage of the bipolar transurethral resection and vaporization of bladder tumors in comparison with other methods let us suppose, that in the near future TURis-vap will work as a «golden standart» in surgery of the muscle-non-invasive bladder cancer.

Keywords: non-muscle invasive bladder tumor, bipolar transurethral resection and vaporization, monopolar transurethral resection and vaporization, postoperative complications, recurrence.

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП), являясь распространенным урологическим заболеванием, по-прежнему привлекает пристальное внимание ученых во всем мире, так как вопросы диагностики и лечения этого заболевания и сегодня далеки от окончательного

решения. Особенностью современного хирургического лечения РМП можно считать то, что большинство (от 70-85%) пациентов оперируются в плановом порядке по абсолютным показаниям при наличии мышечно-неинвазивных форм (Ta, T1 и Tis). В таких условиях многие хирурги считают предпочтительней эндоуретральную резекцию опухоли МП, по сравнению с трансвезикальной резекцией, хотя последняя и занимает достойное место в хирургии РМП [4; 5; 6; 9].

Монополярная трансуретральная резекция мышечно-неинвазивного РМП признанная во всем мире эталонным (стандартным) методом лечения данного заболевания не может претендовать на исключительную роль в лечении данной патологии ввиду большого числа рецидивов опухоли у 50-90% пациентов, развития интра- и послеоперационных осложнений у 20% пациентов: глубокого термического повреждения тканей, кровотечения, ТУР-синдрома, неконтролируемой перфорации мочевого пузыря (МП) из-за стимуляции запирающего нерва, неполного удаления опухоли, плохой интраоперационной визуализации, нарушения полостной ориентации при массивном кровотечении, длительно не проходящих ирритативных симптомов [4; 5; 6; 9].

Одним из новых эндоуретральных методов, пополнивших арсенал урологов с 1998 г., стала биполярная трансуретральная резекция в физиологическом растворе, получившая широкое распространение в хирургии доброкачественной гиперплазии простаты. Исследовательских работ, оценивающих возможности, непосредственные и отдаленные результаты нового выше описанного метода эндоуретрального лечения РМП (Ta, T1 и Tis) не многочисленны [1; 5].

Нами была поставлена **цель**: изучить клиническую эффективность биполярной трансуретральной резекции и вапоризации в физиологическом растворе в лечении больных РМП (Ta, T1 и Tis), как самостоятельно, так и в сочетании с комплексной адъювантной внутривезикальной лекарственной химио- и иммунотерапией и сопоставить полученные результаты с непосредственными и отдаленными результатами эталонного метода - монополярной трансуретральной резекцией и вапоризацией.

### **Материалы и методы**

С учетом поставленной цели было проведено одноцентровое, рандомизированное, открытое, ретроспективное, обсервационное, когортное клиническое исследование в котором приняло участие 896 пациентов, страдающих РМП (Ta, T1 и Tis) находившихся на лечении в урологическом отделении ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, главный врач - докт. мед наук, профессор В.В. Дворниченко в период с 2000 по 2011 гг. Согласно критериям включения и учетом вида использованного эндоуретрального хирургического вмешательства полученная выборка рандомизировалась на 2 клинические

группы. В основную группу (далее ОГ) вошло 256 (28,6%) больных оперированных с использованием биполярных технологий эндоуретрального удаления опухоли МП - трансуретральной резекции (TURis) и электровапоризации (var) в 0,9% растворе NaCl – TURis- var (UES-40 Surg. Master, Olympus). В группу клинического сравнения (далее ГКС) вошло 640 (71,4%) пациентов оперированных с использованием эталонной техники эндоуретрального удаления опухолей МП - монополярной трансуретральной резекции (TUR) и электровапоризации (var) – TUR –var (Autocon, серии 350, Karl Storz). Для снижения риска рецидивирования и прогрессирования мышечно-неинвазивного РМП в исследуемых группах после операции (при отсутствии противопоказаний) проводилась адьювантная внутрипузырная лекарственная химио- или иммунотерапия в монорежиме. Адьювантная внутрипузырная лекарственная терапия выполнялась немедленно (доксорубин – 50 мг., митомицин С - 40 мг.) или отсрочено (вакцина БЦЖ «Имурон») после оперативного лечения с обязательным учетом объективных данных о распространённости РМП (данных патологоанатомического исследования), радикальности хирургического вмешательства и анализа прогностических факторов течения заболевания. В зависимости от вида адьювантной внутрипузырной лекарственной терапии среди больных мышечно-неинвазивным РМП в каждой группе (ОГ и ГКС) было выделено по 4 подгруппы. Стандартный план обследования и показания к выполнению операции определяли согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [10]. Распределение по группам и подгруппа изучаемой выборки больных РМП представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов включенных в исследование по группам и подгруппам, абс. /%

Группы и подгруппы	Вид эндоуретрального лечения	Число больных
Основная (ОГ)	Биполярная TURis-var	256/28,6
подгруппа 1	только TURis-var	76/29,7
подгруппа 2	TURis-var + доксорубин	56/21,9
подгруппа 3	TURis-var + митомицин С	76/29,7
подгруппа 4	TURis-var + БЦЖ	48/18,7
Клинического сравнения (ГКС)	Монополярная TUR-var	640/71,4
подгруппа 1	только TUR-var	214/33,4
подгруппа 2	TUR-var + доксорубин	241/37,7
подгруппа 3	TUR-var + митомицин С	130/20,3
подгруппа 4	TUR-var + БЦЖ	55/8,6
Всего		896/100

В ОГ мужчин было 207 (80,9%), а женщин – 49 (19,1%). В ГКС лиц мужского пола было 455 (71,1%), а женского 185 (28,9%). Возрастно-половая характеристика больных в ОГ: среднее 61,8; мода 60; минимум 34; 1-квартиль 55; медиана 63; 3-квартиль 69; максимум 83

года; в ГКС – среднее 61,5; мода 60; минимум 31; 1-квартиль 55; медиана 63; 3-квартиль 68; максимум 84 лет. Распределение данного признака было однородным, что подтверждено сходством эмпирических функций распределения (Рисунок 1).

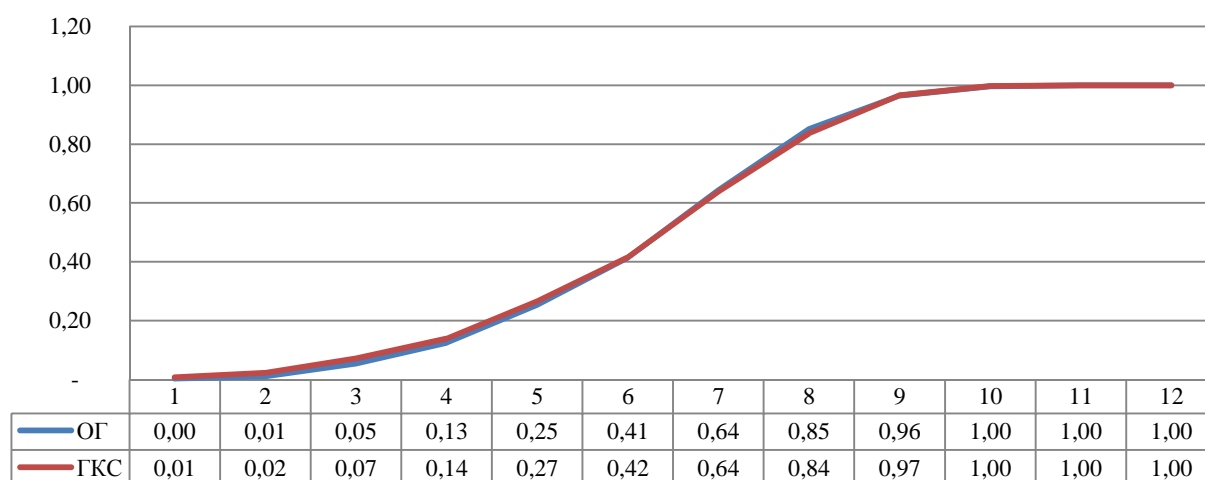


Рис. 1. Эмпирические функции распределения возрастных показателей в исследуемых группах

В возрастной структуре исследуемых пациентов преобладали больные в возрасте 65-70 лет – 188 (21,0%), далее следовала возрастная группа 70-75 лет - 134 (14,9 %) и на четвертой позиции были больные в возрасте 55-60 лет - 125 (13,9%). Доминирование больных в старшей возрастной группе, в диапазоне от 55 до 75 лет, соответствует ранее описанным данным и является характерным для мышечно-неинвазивного РМП [4; 6; 7; 9; 10]. В ОГ на оперативное лечение в плановом порядке госпитализировано 223 (87,1%) пациента, по экстренным показаниям - 33 (12,9%), аналогичная информация в ГКС: 111 (17,3%) и 529 (82,6%) пациентов, соответственно.

Длительность (мес.) анамнеза заболевания до 1 месяца была - у 150 (16,7%) больных, от 1 до 3 месяцев – у 286 (31,9%), до 6 месяцев – у 460 (51,3%) пациентов. Сводная статистическая информация о длительности (мес.) анамнеза заболевания РМП в ОГ: среднее 3,6; мода 4,5; минимум 0,1; 1-квартиль 2,3; медиана 3,6; 3-квартиль 4,025; максимум 55. Количество пациентов в ОГ с учетом длительности анамнеза заболевания составило: до 1 мес. - в 23 (9,0%) случаев, от 1 до 3 мес. – у 64 (25,0%), до 6 мес.– у 169 (66,0%) пациентов. Аналогичная информация в ГКС составила: среднее 4,0; мода 1,5; минимум 0,1; 1-квартиль 1,3; медиана 2,7; 3-квартиль 4,5; максимум 60,0. Распределение длительности анамнеза заболевания РМП в ГКС: до 1 мес. - у 127 (19,8%), от 1 до 3 мес. – у 222 (34,7%), до 6 мес. – у 291 (45,5%) пациентов (Рисунок 2).

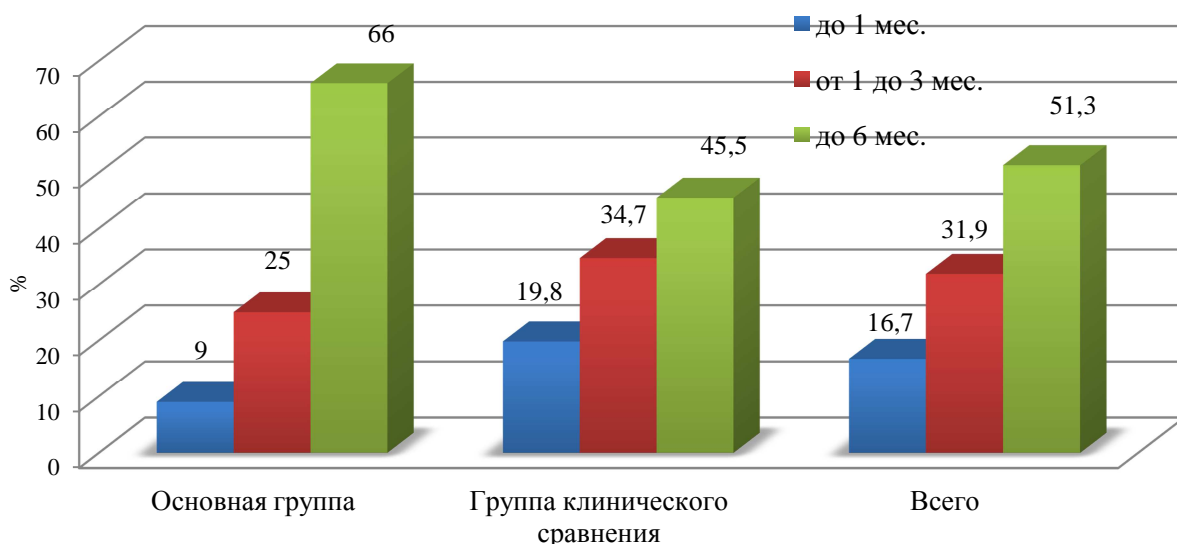


Рис. 2. Распределение длительности анамнеза заболевания у больных мышечно-неинвазивным РМП, %

В ОГ опухоли МП с уровнем инвазии T<sub>a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> были зафиксированы у 94 (36,7%) пациентов, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> у 156 (61,0%), carcinoma in situ у 6 (2,3%) пациентов. В ГКС стадия онкологического процесса T<sub>a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> была диагностирована у 222 (34,7%) пациентов, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> - у 411 (64,2%), а интрауротелиальный рак МП (carcinoma in situ) выявлен - у 7 (1,1%) пациентов. Первичный РМП диагностирован у 180 (70,3%) из ОГ и у 399 (62,3%) пациентов из ГКС, рецидивный – в 76 (29,7%) случаях в ОГ и в 241 (37,7%) в ГКС. Монофокальные новообразования выявлены у 171 (66,7%) больных в ОГ и у 499 (77,9%) в ГКС, а мультифокальные у 85 (33,2%) и 141 (22,0%) больных, соответственно. При анализе гистологической структуры РМП у 725 (80,9%) больных верифицирован переходноклеточный рак, у 109 (12,1%) – плоскоклеточный, а у 62 (7,0%) - аденокарцинома.

При внедрении в клиническую практику нового метода биполярной трансуретральной резекции и вапоризации в физиологическом растворе одной из основных задач считали снижение частоты и степени выраженности интра- и послеоперационных осложнений при условии сохранения или повышения радикальности удаления опухоли МП, сравнимой с эталонным методом - монополярной трансуретральной резекцией и вапоризацией. Для оценки непосредственной клинической эффективности исследуемых вмешательств использовались наиболее информативные критерии, отражающие клинические характеристики проведенных операций, качество лечебного процесса, длительность госпитализации: объем интраоперационной кровопотери; эффективность гемостаза; продолжительность оперативного вмешательства (мин.) начиная с момента введения тубуса резектоскопа в просвет МП и до его извлечения; интра- и послеоперационные осложнения (ранние и поздние); повторные хирургические вмешательства (открытые или

эндоуретральные); послеоперационный койко-день; послеоперационная летальность; режущая способность резектоскопов; степень термического повреждения тканей МП; время дренирования мочевого пузыря уретральным катетером; лабораторные показатели.

Сравнение групп по количественным и качественным признакам проводилось с использованием соответствующего непараметрического метода (критерий согласия Колмогорова-Смирнова) и метода сравнения групп по качественному бинарному признаку (анализ таблиц 2X2) [8]. При проверке гипотез использовался 5% уровень значимости. Все анализируемые в работе показатели были формализованы и введены в единую электронную базу данных. Их статистическая обработка проводилась с помощью программ: Statistica 6.0; Statistica 7.0 (StatSoft, USA); SPSS 16.0 (SPSS Inc., USA); Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, USA).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При размере выборки состоящей из 256 пациентов описательная статистическая характеристика продолжительности операции (мин.) в ОГ составила: среднее 25,3; мода 20; минимум 12; 1-квартиль 20; медиана 24; 3-квартиль 34; максимум 45; размах 33 [95% (ДИ) 24,4-26,2]. Соответствующие данные у 637 пациентов в ГКС: среднее 28,0; мода 20; минимум 13; 1-квартиль 20; медиана 25; 3-квартиль 35; максимум 65; размах 52 [95% (ДИ) 27,3-28,7]. Двухвыборочный критерий однородности типа Колмогорова-Смирнова равен 1,81 при критическом уровне 1,36 ( $D_{ks}=1,814$ ;  $p\text{-value}=0,003$ ),  $\lambda_{\text{МП}}=1,81 > 1,36 = \lambda_{\text{кр}}$ . Нулевая гипотеза  $H_0$  была отклонена. Различия признаны статистически значимыми. Полученный результат мы, как и ряд других исследователей связываем с более эффективной коагуляцией операционной раны при биполярной резекции, а также с отсутствием карбонизации ложа удаленной опухоли, что способствовало детальной и четкой визуализации слоев детрузора и сокращало время оперативного вмешательства [2; 5]. Наши данные согласуются с результатами, полученными в исследовании Р.А. Калантарова (2010), в котором продемонстрировано уменьшение продолжительности биполярной резекции опухоли МП в 1,2 раза (на 6,1 мин.). По данным автора среднее время операции при монополярной ТУР без вапоризации составило  $29,2 \pm 5,5$  мин., тогда как при биполярной –  $23,1 \pm 6,9$  мин.[5]. Мы оценили степень интраоперационной кровопотери у 290 (32,4%) оперированных нами больных мышечно-неинвазивным РМП из них у 76 (29,7%) пациентов в основной группе и у 214 (33,4%) больных из группы клинического сравнения. Для определения степени интраоперационной кровопотери использовали метод позволяющий установить концентрацию гемоглобина в ирригационной жидкости [3; 5], заключающийся в сопоставлении данных лабораторных исследований крови и концентрации гемоглобина в ирригационной жидкости. В исследуемых группах сводная статистическая характеристика

концентрация (г%) гемоглобина в ирригационной жидкости в ОГ составила: средняя 0,05; мода 0,056; минимум 0,01; 1-квартиль 0,04; медиана 0,05; 3-квартиль 0,06; максимум 0,20; размах 0,18 [95% (ДИ) 0,05-0,06]. Аналогичная информация в ГКС: средняя 0,06; мода 0,069; минимум 0,02; 1-квартиль 0,05; медиана 0,06; 3-квартиль 0,07; максимум 0,10; размах 0,08 [95% (ДИ) 0,06-0,06]. Проведенный статистический анализ эмпирических функций распределений признака характеризующего концентрацию гемоглобина в ирригационной жидкости на основе критерия согласия Колмогорова-Смирнова ( $D_{ks}=2,95981$ ;  $p<0,001$ ), показал, что распределения в выборках для ОГ и ГКС различны,  $\lambda_{эмп}=2,96>1,36=\lambda_{кр}$ . Используя полученные данные о концентрации гемоглобина (г%) в ирригационной жидкости была рассчитана общая интраоперационная кровопотеря (мл.) возникшая при выполнении эндоуретральных операций в выборках исследуемых больных: ГКС - среднее 61,6 мл., мода 55; минимум 24,5; 1-квартиль 52,6; медиана 60,6; 3-квартиль 67,1; максимум 100; размах 75,5 [95% (ДИ) 59,7-63,6 ]; в ОГ - среднее 57,3 мл.; мода 50; минимум 19; 1-квартиль 48; медиана 54,9; 3-квартиль 60,2; максимум 400; размах 380,9 [95% (ДИ) 47,7-66,9]. Двухвыборочный критерий однородности типа Колмогорова-Смирнова равен 1,65 при критическом уровне 1,36 ( $D_{ks}=1,64849$ ;  $p\text{-value}=0,009$ ),  $\lambda_{эмп}=1,65>1,36=\lambda_{кр}$ . Различия признаны статистически значимыми.

Таблица 2

Сравнение показателей характеризующих непосредственные результаты биполярной и монополярной трансуретральной резекции и вапоризации (М)

Показатель	Числовые характеристики, [95% (ДИ)]				
	Всего	ОГ	ГКС	Dks	p-value
Продолжительность операции, мин., при опухолях МП:	27,2 [25,9-27,8]	25,3 [24,4-26,2]	28,0 [27,3-28,7]	1,81	0,003*
монофокальных	24,5 [23,9-25,1]	22,6 [21,8-23,5]	25,1 [24,5-25,8]	1,63	0,01*
мультифокальных	35,2 [34,2-36,2]	30,5 [29,0-31,9]	38,1 [38,1-39,3]	3,28	<0,001*
Содержание гемоглобина в промывной жидкости, г%	0,06 [0,05-0,06]	0,05 [0,05-0,06]	0,06 [0,06-0,06]	2,96	<0,001*
Интраоперационная кровопотеря, мл.	60,5 [57,7-63,4]	57,3 [47,7-66,9]	61,6 [59,7-63,6]	1,65	0,009*

*Примечание:* \* – различия между ОГ и ГКС статистически значимы при  $p<0,05$ ; критический уровень критерия согласия Колмогорова-Смирнова ( $D_{ks}$ ) = 1,36.

Анализ таблиц 2x2 позволяет утверждать, что по количеству общих хирургических осложнений зарегистрированных в ОГ у 25 (9,8%) и в ГКС у 109 (17,0%) различия признаны статистически значимыми (95% ДИ разницы относительных частот осложнений в соответствующих группах составил [-0,124; -0,031]). В частности, статистически значимыми различиями обладают группы по признаку ранних послеоперационных осложнений: ОГ - 9

(3,5%) и ГКС-52 (8,1%) при 95% ДИ разницы относительных частот: [-0,077; -0,015]. Наиболее корректно были проанализированы общие хирургические осложнения, по другим критериям в некоторых случаях признаки не превышают 10. В таблице 3 представлены данные демонстрирующие преимущества биполярной эндоуретральной резекции и вапоризации (TURis-var) в физиологическом растворе перед монополярной TUR-var по числу хирургических осложнений.

Таблица 3

Хирургические осложнения, возникшие при выполнении эндоуретральных операций у больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах, абс./%

Наименование осложнения	Количество больных			Dks	p-value
	Всего	ОГ	ГКС		
Общее число осложнений*:	134/15,0	25/9,8 95% ДИ [-0,124; -0,031]	109/17,0	1,19	0,001
интраоперационные осложнения	45/5,0	9/3,5 95% ДИ [-0,05; 0,008]	36/5,6	0,43	0,999
осложнения раннего послеоперационного периода*	61/6,8	9/3,5 95% ДИ [-0,077; -0,015]	52/8,1	0,21	0,999
осложнения позднего послеоперационного периода	28/3,1	7/2,7 95% ДИ [-0,03; 0,019]	21/3,3	0,25	0,999
Послеоперационная летальность	1/0,1	- 95% ДИ [-0,005; 0,001]	1/0,2	-	-

*Примечание:* \*- различия между ОГ и ГКС статистически значимы при  $p < 0,05$ ; критический уровень критерия согласия Колмогорова-Смирнова (Dks) = 1,36.

В качестве результирующих статистически значимых показателей клинической эффективности биполярной TURis-var предполагается сокращение послеоперационного койко-дня и времени (час.) дренирования мочевого пузыря уретральным катетером после операции. В ГКС статистические показатели продолжительности (час.) дренирования мочевого пузыря составили: среднее 28,6; мода 20; минимум 2; 1-квартиль 20; медиана 22; 3-квартиль 40; максимум 64; размах 62 при 95% ДИ разницы относительных частот:[27,7; 29,4]; в ОГ: среднее 21,9; мода 20; минимум 19; 1-квартиль 20; медиана 20,5; 3-квартиль 22,5; максимум 75; размах 56 при 95% ДИ разницы относительных частот:[21,1; 22,7]. Двух выборочный критерий однородности типа Колмогорова-Смирнова равен 4,95 при критическом уровне 1,36 ( $Dks=4,95472$ ;  $p\text{-value}<0,001$ ),  $\lambda_{эмп}=4,95 > 1,36 = \lambda_{кр}$ .

Продолжительность послеоперационного койко-дня в ОГ составила: в среднем 8,8 дней; мода 6; минимум 5; 1-квартиль 6; медиана 9; 3-квартиль 10; максимум 24; размах 19 при 95% ДИ разницы относительных частот:[8,4; 9,2]. Соответственно в ГКС: среднее 10,7 дн.; мода 9; минимум 2; 1-квартиль 8; медиана 10; 3-квартиль 13; максимум 26; размах 24



при 95% ДИ разницы относительных частот:[10,4; 10,9]. Двух выборочный критерий однородности типа Колмогорова-Смирнова равен 4,43 при критическом уровне 1,36 ( $D_{sk}=4,43$ ;  $p\text{-value}<0,001$ ),  $\lambda_{эмп}=4,43>1,36=\lambda_{кр}$ . Различия при анализе данного показателя признаны статистические значимыми.

Таблица 4

Продолжительность послеоперационного дренирования МП и койко-дня (М), [95% (ДИ)]

Показатель	Исследуемые группы		Dks	p-value
	ОГ	ГКС		
Время дренирования полости мочевого пузыря (час)	21,9 [21,1-22,7]	28,6 [27,7-29,4]	4,95	0,001*
Продолжительность послеоперационного койко-дня	8,8 [8,4- 9,2]	10,7 [10,4-10,9]	4,43	0,001*

*Примечание:* \*– различия между ОГ и ГКС статистически значимы при  $p<0,05$ ; критический уровень критерия согласия Колмогорова-Смирнова ( $D_{ks}$ ) = 1,36.

Сравнивая частоту рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП в исследуемых группах можно констатировать, что у пациентов из основной группы зарегистрировано статистически значимое сокращение частоты рецидивирования опухоли МП ( $p(\chi^2)<0,05$ ).

Из 639 человек, которым выполнялась монополярная TUR-var (ГКС) рецидивы возникли у 309 (48,3%) пациентов, а в ОГ у 66 (25,8%) больных из 256 оперированных с использованием биполярного электрического тока (TURis-var). Критерий Хи2 показал статистическую значимость зависимости частоты рецидивирования от вида эндоуретральной операции ( $p<0,001$ ). При этом, связь носит не выраженный характер (коэффициент корреляции Чупрова (C) = 0,042755). Также было установлено, что после биполярной электрорезекции и вапоризации опухоли МП с глубиной инвазии TаN0M0 ( $p=0,0137$ ,  $\chi^2=0,014$ ) и T1N0M0 ( $p(\chi^2)<0,05$ ) рецидивировали статистически значимо реже, чем после монополярной TUR-var (Таблица 5). Критерий Хи2 показал статистическую значимость зависимости частоты рецидивирования от вида операции ( $p<0,001$ ). При этом, связь носит не выраженный характер (коэффициент корреляции Чупрова (C)= 0,030566).

Длительность безрецидивного периода в ОГ представлена следующими данными сводной статистики (мес.): среднее 17,9; мода 24; минимум 5,2; 1-квартиль 11; медиана 13,8; 3-квартиль 23,8; максимум 36; размах 30,8, аналогичная информация в ГКС: среднее 10,0; мода 5,6; минимум 1,2; 1-квартиль 5,5; медиана 7,8; 3-квартиль 12; максимум 36; размах 34,8 ( $D_{ks}=3,8$ ;  $p\text{-value}=0,001$ ). Двухвыборочный критерий однородности Колмогорова-Смирнова равен 3,8 при критическом уровне 1,36 ( $D_{ks}=3,79901$ ;  $p\text{-value}=0,001$ ),  $\lambda_{эмп}=3,8>1,36=\lambda_{кр}$ . Нулевая гипотеза  $H_0$  была отклонена. Различия признаны статистически значимыми.

Таблица 5

Частота рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП в основной группе и группе  
клинического сравнения, абс/%

Показатели	Исследуемые группы, абс/%				Критерии			
	ОГ		ГКС		Поправка Йетса	$\chi^2$	p <sup>a</sup>	
	Число больных	Рецидив	Число больных	Рецидив				
Количество больных	256/28,6	66/25,8	639/71,4	309/48,3	0,000	0,000	0,000*	
TaNOM0	94/36,7	18/19,1	222/34,7	73/32,8	0,020	0,014	0,014*	
T1NOM0	156/61,0	45/28,8	410/64,2	229/55,8	0,000	0,000	0,000*	
CIS	6/2,3	3/50,0	7/1,1	7/100	0,040	0,033	0,040*	
G1	184/71,9	28/15,2	466/72,9	207/44,4	0,000	0,000	0,000*	
G2	56/21,9	25/44,6	124/19,4	63/50,8	0,445	0,444	0,444	
G3	16/6,2	13/81,2	49/7,7	39/79,5	0,829	0,886	0,829	
Первичные	180/70,3	23/12,7	399/62,4	151/37,8	0,000	0,000	0,000*	
Рецидивные	76/29,7	43/56,5	240/37,6	158/65,8	0,185	0,144	0,144	
Монофокальные	171/66,8	20/11,7	498/78,0	209/42,0	0,000	0,000	0,000*	
Мультифокальные	85/33,2	46/54,1	141/22,0	100/70,9	0,013	0,008	0,008*	
TaNOM0	G1	87/33,9	16/18,3	210/32,8	68/32,3	0,022	0,015	0,015*
	G2	7/2,7	2/28,5	12/1,8	5/41,6	0,579	0,568	0,579
	G3	-	-	-	-	-	-	-
T1NOM0	G1	97/37,8	12/12,3	256/40,0	139/54,2	0,000	0,000	0,000*
	G2	43/16,7	20/46,5	105/16,4	51/48,5	0,963	0,820	0,820
	G3	16/6,25	13/81,2	49/7,6	39/81,6	0,829	0,886	0,829
CIS	G2	6/2,3	3/50,0	7/1,1	7/100	0,141	0,033	0,141

Примечание - \*различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения (p<0,05).  
Вычисление  $\chi^2$  выполнялось в таблице 2x2, df=1.

Прогрессирование мышечно-неинвазивного РМП по данным патоморфологического исследования удаленной рецидивной опухоли в сравнении с исходным новообразованием возникло у 139 (37,0%) оперированных больных, из них в ОГ – у 20 (30,3%), а в ГКС – у 119 (38,5%) больных. Согласно критерию  $\chi^2$  преобладание частоты прогрессирования в ГКС статистически значимо по сравнению с частой прогрессирования в ОГ (p<0,001). Увеличение глубины инвазии по критерию (T) произошло в 11 (16,6%) случаях в ОГ, а в ГКС – у 57 (18,4%) больных. Увеличение глубины инвазии в ОГ происходило статистически значимо чаще по сравнению с группой ГКС (p<0,05). Прогрессирование по степени дифференцировки опухолевых клеток отмечено у 71 (51,1%) больного, из них в ОГ у 9 (13,6%) пациентов, а в ГКС – у 62 (20,1%) больных (Таблица 6). Согласно критерию  $\chi^2$  частота данного типа прогрессирования статистически преобладает в ГКС (p<0,01).

Таблица 6

Прогрессирование мышечно-неинвазивного РМП после эндоуретрального лечения, абс./%

Показатель	Прогрессирование			
	по критерию T		По критерию G	
	ОГ	ГКС	ОГ	ГКС
Всего	11/16,6	57/18,4	9/13,6	62/20,1
TaNOM0	-	3/4,1	-	33/45,2
T1NOM0	11/24,4	54/23,6	9/20,0	23/10,0
CIS	-	-	-	6/85,7
G1	1/3,6	33/15,9	1/3,6	40/19,3
G2	6/24,0	12/19,0	6/24,0	22/34,9
G3	4/30,8	12/30,7	2/15,4	-
TaNOM0 G1	-	3/4,4	-	32/47,1
TaNOM0 G2	-	-	-	1/20,0
TaNOM0 G3	-	-	-	-
T1NOM0 G1	1/8,3	30/21,6	1/8,3	8/5,7
T1NOM0 G2	6/30,0	12/23,5	6/30,0	15/29,4
T1NOM0 G3	4/30,8	12/30,8	2/15,4	-
CISG2	-	-	-	6/85,7

Анализируя зависимость показателя частоты рецидивирования от вида комплексного адьювантного внутривузырного лечения РМП было выявлено наибольшее снижение данного показателя в подгруппе больных получавших внутривузырную химиотерапию митомицином С - 32,1%. Рецидивирование в подгруппе изолированного хирургического лечения зарегистрировано - у 46,2% пациентов, а в подгруппе больных получавших в качестве внутривузырного лекарственного лечения химиотерапию доксорубицином – у 35,4% пациентов.

Таблица 7

## Частота рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП в исследуемых подгруппах

Показатель		Количество больных, абс/%					
		ОГ, n=256		ГКС, n=639		Всего, n=895	
		Общее число пациентов	Общее число рецидивов	Общее число пациентов	Общее число рецидивов	Общее число пациентов	Общее число рецидивов
<i>ТУР+вапоризация в монорежиме, абс/%</i>							
Общее число пациентов		76/26,2	16/21,1	214/73,7	118/55,1	290/32,4	134/46,2
TaN0M0	G1	31/40,8	6/19,3	131/61,2	37/28,2	162/55,8	43/26,5
	G2	-	-	-	-	-	-
	G3	-	-	-	-	-	-
T1N0M0	G1	39/51,3	5/12,8	70/32,7	70/100,0	109/37,5	75/68,8
	G2	5/6,6	4/80,0	13/5,4	11/84,6	18/6,2	15/83,3
	G3	1/1,3	1/100	-	-	1/0,3	1/100
<i>Доксорубицин, абс/%</i>							
Общее число пациентов		56/18,8	12/21,4	241/81,1	93/38,6	297/33,1	105/35,4
TaN0M0	G1	20/35,7	3/15,0	55/22,8	19/34,5	75/25,2	22/29,3
	G2	4/7,1	2/50,0	5/2,07	-	9/3,0	2/22,2
	G3	-	-	-	-	-	-
T1N0M0	G1	24/42,8	3/12,5	112/46,4	43/38,3	136/45,8	46/34,0
	G2	8/14,2	4/50,0	67/27,8	29/43,3	75/25,2	33/44,0
	G3	-	-	2/0,8	2/100,0	2/0,7	2/100,0
<i>Митомицин С, абс/%</i>							
Общее число пациентов		76/36,8	13/17,1	129/63,1	53/40,8	205/22,9	66/32,1
TaN0M0	G1	36/47,3	7/19,4	24/18,5	12/50,0	60/29,2	19/31,6
	G2	3/3,9	-	7/5,4	5/71,4	10/4,8	5/50,0
	G3	-	-	-	-	-	-
T1N0M0	G1	34/44,7	4/11,8	74/56,9	24/32,4	108/52,6	28/25,9
	G2	3/3,9	2/66,7	24/19,2	12/48,0	27/13,1	14/51,8
	G3	-	-	-	-	-	-
<i>Вакцина БЦЖ, абс/%</i>							
Общее число пациентов		48/46,6	25/52,1	55/53,4	45/81,8	103/11,5	70/68,0
TaN0M0	G1	-	-	-	-	-	-
	G2	-	-	-	-	-	-
	G3	-	-	-	-	-	-
T1N0M0	G1	-	-	-	-	-	-
	G2	27/56,3	10/37,0	1/1,8	1/100,0	28/27,2	11/39,3
	G3	15/31,3	12/80,0	47/85,4	40/85,1	62/60,2	52/83,9
CIS		6/12,5	3/50,0	7/12,7	4/57,1	13/12,6	7/53,8

В нашем исследовании были получены не удовлетворительные результаты по частоте рецидивирования РМП в подгруппе больных, получавших в качестве адьювантного внутривезикулярного лечения иммунотерапию вакциной БЦЖ (Имурон) – 68,0%. Мы считаем, что полученный результат компрометирует эффективный метод адьювантной внутривезикулярной лекарственной терапии. К причинам способствовавшим получению такого результата следует отнести несколько. Это трудности организационного характера, связанные с хранением, утилизацией отходов, оборудованием специального кабинета и получением разрешения от санитарно-эпидемиологической службы. С подобной проблемой сталкиваются урологи во многих регионах РФ, о чем неоднократно звучало с трибун Российского онкоурологического конгресса. Не маловажным фактом послужило, и то, что пациенты вынуждены были сами приобретать данный иммунопрепарат, который не включен в перечень ЖНВЛП, а отсутствие вакцины БЦЖ в данном перечне означает, что больные РМП не могут получать лекарственный препарат бесплатно.

Биполярная трансуретральная резекция и вапоризация (TURis-var) в физиологическом растворе в комплексном лечении мышечно-неинвазивного РМП с применением адьювантной внутривезикулярной лекарственной химиотерапии доксорубицином позволила снизить показатель рецидивирования за пятилетний период наблюдения до 21,4% (при монополярной TUR-var – 38,6%), митомицином С до 17,1% (при монополярной TUR-var – 40,8%), вакцины БЦЖ (Имурон) до 52,1% (при монополярной TUR-var – 53,4%). Многочисленными исследованиями доказано, что изолированная трансуретральная резекция имеет относительно невысокую эффективность, а частота рецидивов составляет от 50 до 90% [6; 7; 9]. В нашем исследовании применение трансуретральной резекции и вапоризации в монорежиме у больных мышечно-неинвазивным РМП позволило добиться снижения рецидивирования РМП до 46,2%: после биполярной TURis-var – до 21,1%; после монополярной TUR-var – до 55,1%.

### **Выводы**

Таким образом, в качестве основных преимуществ биполярной TURis-var в 0,9% растворе NaCl, используемой в эндоуретральном лечении больных мышечно-неинвазивным РМП перед монополярной TURis-var для большинства пациентов можно ожидать: статистически значимое сокращение продолжительности оперативного вмешательства, как при выполнении эндоуретрального вмешательства у больных с монофокальными новообразованиями, так и с мультифокальными, а также уменьшение объема интраоперационной кровопотери. Эффективный интраоперационный гемостаз при биполярной TURis-var в физиологическом растворе, способствует улучшению видимости операционного поля для оперирующего хирурга по сравнению с эталонным методом -

монополярной TUR-var. На наш взгляд это может быть чрезвычайно полезным для начинающих хирургов-урологов. Статистически обоснована и подтверждена связь между типом операции и длительностью безрецидивного периода, а также частотой рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП. Одним из возможных объяснений полученных различий может служить большая вероятность полного, более радикального удаления резецируемой опухоли мочевого пузыря при биполярной трансуретральной резекции и вапоризация в физиологическом растворе за счет улучшенных качеств резекционных петель и лучшей ориентации оперирующего хирурга во время проведения вмешательства.

### Список литературы

1. Аляев Ю.Г. Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря // Онкоурология. - 2009.- №.1.- С. 32-34.
2. Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Григорьев Н. А., Цариченко Д. Г., Осадчинская О. А., Фролова Е. А., Еготе А. Новое направление электрохирургии простаты - биполярная трансуретральная резекция //Здравоохранение Башкортостана. - 2005. - № 3. - С.265-266.
3. Борисенко Е.А. Трансуретральная плазмакинетическая резекция в лечении аденомы предстательной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2006. - 22 с.
4. Гармаш С.В. Лечебно-реабилитационные мероприятия при осложнениях комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2011.- 24 с.
5. Калантаров Р.А. Биполярная трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2010.- 27 с.
6. Клиническая онкоурология [под ред. проф. Б.П. Матвеева]. М.: Издательский дом "АБВ-пресс", 2011. - 934 с.
7. Переверзев А. С. Опухоли мочевого пузыря / А. С. Переверзев, С. Б. Петров. - Харьков: Изд-во Факт, 2002. - 303 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Русаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря // Практическая онкология. - 2003. - Т. 4, № 4. - С.214-224.

10. Babjuk M., Roupret M., Oosterlinck W. et al. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов /M.Babjuk, M.Roupret, W.Oosterlinck et al. - М.: Издательский дом "АБВ-пресс", 2010. - 1348 с.

**Рецензенты:**

Лалетин В.Г., д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «ИГМУ» Минздрава России, Российская Федерация, г. Иркутск.

Шелехов В.А., д.м.н., ассистент кафедры онкологии ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России, заведующий отделением онкологии хирургического профиля ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Российская Федерация, г. Иркутск.