

УДК 616.62-006.6-08-035

## НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРОТИВ ТОЛЬКО ЦИСТЭКТОМИИ

*Н.С. Нургалиев*

Рассматриваются результаты лечения пациентов раком мочевого пузыря. Приведено сравнение двух групп больных с комбинированной химиолучевой терапией и только хирургическим лечением.

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря; неoadъювантная терапия; цистэктомия.

---

## NEOADJUVANT THERAPY OF BLADDER CANCER VERSUS CYSTECTOMY ONLY

*N.S. Nurgaliev*

The paper regards the results of treatment of patients with bladder cancer. Comparison two groups of patients with combined chemoradiotherapy and only surgical treatment is given.

*Keywords:* bladder cancer; neoadjuvant therapy; cystectomy.

**Введение.** Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4 % всех онкологических заболеваний и наблюдается тенденция к росту его встречаемости. РМП встречается чаще у мужчин, обычно старше 40 лет. Излюбленное место – шейка и мочепузырный треугольник (Льетто). В большинстве стран мира РМП входит в число распространенных видов рака. До настоящего времени не определена четкая тактика лечения РМП. В частности, не определены последовательность или очередность назначения неадъювантной или адъювантной терапии РМП. Некоторыми авторами гиперболизирована роль только хирургического лечения [1–5].

Цель исследования – оптимизация лечения рака мочевого пузыря II–IV стадии.

**Материал и методы исследования.** Всего исследовано 298 пациентов РМП, из них с отслеженной и известной продолжительностью жизни было 221 человек. Исследование – когортное, ретроспективное. Период исследования составил 7 лет (с 2006 по 2013 г.). Период наблюдения за больными составил в среднем  $29,2 \pm 1,65$  мес. (от 0,2 до 106,2 мес.). Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных SPSS Statistics версия 19.0. Кривые выживаемости получены с помощью метода Каплана – Мейера.

После стадирования все пациенты были рандомизированы на две группы по виду лечения:

основная группа (54 человека) получала курсы неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) по схеме: Гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й день, 8-й день + Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 1-й день с двукратным повтором через каждые 21 день. После проведения 2 курсов оценивался результат лечения по данным рентгенологического (КТ или МРТ органов малого таза), ультрасонографического методов исследования. Кроме того, изучались побочные эффекты химиотерапии. Через 3 недели после 2 курса химиотерапии проводилось оперативное лечение – радикальная цистэктомия с деривацией мочи по Брикеру или Хаутману. Контрольная группа оперирована на первом этапе в объеме радикальной цистэктомии с энтероцистопластикой или илеумкондуитом, т. е. без НАПХТ.

**Результаты исследования.** Выделены отдельные группы больных по следующим параметрам – возраст до 65 лет и старше, пол (мужчины и женщины), степень дифференцировки при гистологическом исследовании (Grade 2–3), стадия заболевания (II–IV), размеры опухоли (T2–T3, T4) и статус лимфатических узлов (положительный или отрицательный).

Из 54 больных в возрасте до 65 лет было 48 человек (88,9 %) и старше 65 лет 6 пациентов (11,1 %). В данной группе (неoadъювантное лечение + цистэктомия) умер 21 пациент. По полу мужчины преобладали над женщинами – 47 и 7,

или 87,0 и 13,0 %, соответственно. Среди мужчин умерло 10, а среди женщин – 5.

При гистологическом исследовании основной части больных была 2-я степень дифференцировки опухоли мочевого пузыря, что составило 64,8 %, тогда как 3-я степень дифференцировки, или градация 3, была отмечена у 35,25 % пациентов. Умерших в данной группе сравнения было примерно поровну (11 и 10).

По степени распространенности опухоли больные РМП были разделены на следующие группы – со II стадией 35 (64,8 %) больных, с III стадией – 13 (24,1 %) человек и с IV стадией 6 (11,1 %) пациентов. Больше всего умерших было со II стадией опухоли (10 человек).

Восемнадцать пациентов (33,3 %) с РМП имели относительно большие размеры опухоли (Т3–4), тогда как у 36 (66,7 %) больных опухоль имела небольшие размеры (Т2).

При изучении статуса лимфатических узлов после оперативного вмешательства положительные узлы были выявлены у 7 пациентов (13,0 %), тогда как негативный статус лимфоузлов был определен у 47 больных РМП (87,0 %).

Из 54 больных, получивших неoadьювантную терапию до цистэктомии, 48 (88,9 %) больных были в возрасте моложе 65 лет, 6 (11,1 %) больных – старше 65 лет. При этом в возрасте до 65 лет умерло 17 больных, общая выживаемость 64,6 %, средняя продолжительность жизни составила 71,8 месяца. В группе пациентов старше 65 лет умерло 4 пациента, общая выживаемость 33,3 %, средняя продолжительность жизни 23,4 месяца. Отмечается существенная разница в средней продолжительности жизни и разница была статистически достоверной,  $\chi^2 = 6,305$ ,  $p = 0,012$ .

Неoadьювантная терапия была проведена 47 мужчинам (87 %) и 7 женщинам (13 %). Общая выживаемость у мужчин была выше (66,0 %) по сравнению с женщинами (28,6 %). Также значительно различается средняя продолжительность жизни. Так, у мужчин она была 72,8 месяца, а у женщин – 15,8 месяца. При этом разница была статистически достоверной  $\chi^2 = 5,9$ ,  $p = 0,015$ .

Гистологически у 35 пациентов (64,8 %) была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), тогда как у 19 пациентов (35,2 %) выявленная опухоль была низкодифференцированной (G3). Общая выживаемость в группе G2 составила 68,6 %, в то время как в группе G3 – 47,4 %; средняя продолжительность жизни при G2 составила 76,5 месяца, а при G3 – 39,1 месяца, результаты оказались статистически достоверными  $\chi^2 = 4,240$ ,  $p = 0,039$ .

Количество пациентов в II стадии – 35 (64,8 %) в III стадии – 13 (24,1 %), в IV стадии – 6 (11,1 %),

общая выживаемость во II стадии – 71,4 %, в III стадии – 61,5 %, в IV стадии – 0 %. Средняя продолжительность жизни во II стадии составила 61,4 месяца, в III стадии – 68,3 месяца, в IV стадии – 7,0 месяцев. Не было обнаружено достоверной разницы между II и III стадиями ( $\chi^2 = 0,350$ ,  $p = 0,554$ , при сравнении III и IV стадий разница оказалась статистически достоверной  $\chi^2 = 14,662$ ,  $p = 0,001$ ).

Больных с категорией T2 было 36 (66,8 %), T3–T4 – 18 (33,2 %). Общая выживаемость при T2 составила 69,4 %, а при T3–T4 – 44,3 %. Средняя продолжительность жизни при T2 была равна 59,8 месяца, а при T3–T4 – 51,5 месяца. Выявлены статистически незначимые различия  $\chi^2 = 2,947$ ,  $p = 0,086$ .

У 7 пациентов (13 %) отмечалось поражение лимфоузлов. При этом общая выживаемость в группе N0 составила 70,2 %, а в группе N+ – 0 %. Средняя продолжительность жизни при N0 – 76,5 месяца, а при наличии поражения лимфоузлов – 15 месяцев. Выявление статистически значимых различий –  $\chi^2 = 16,414$ ,  $p = 0,001$ .

В контрольной группе ситуация была следующей. Из 167 больных, прошедших только цистэктомию, 124 (74,3 %) больных были в возрасте моложе 65 лет, 43 (25,7 %) больных – старше 65 лет. При этом в возрасте до 65 лет умерло 22 больных, общая выживаемость – 48,4 %, средняя продолжительность жизни составила 51,1 месяца. В группе пациентов старше 65 лет умерло 22 пациента, общая выживаемость – 48,8 %, средняя продолжительность жизни – 41,1 месяца. Хотя и отмечается существенная разница в средней продолжительности жизни (на 10 месяцев) статистически разница была не достоверной,  $\chi^2 = 0,020$ ,  $p = 0,889$ .

Только цистэктомия была выполнена 151 мужчинам и 16 женщинам, что составило 90,4 и 9,6 %, соответственно. Общая выживаемость у мужчин несколько меньше (47,7 %) по сравнению с женщинами (56,3 %). Однако значительно различается средняя продолжительность жизни. Так, у мужчин она была 50,4 а у женщин 35,8 месяца. Хотя разница была недостоверной ( $\chi^2 = 0,780$ ,  $p = 0,377$ ).

У 96 пациентов (57,5 %) была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 71 (42,5 %) – низкодифференцированная (G3). Общая выживаемость в группе G2 составила 57,5 %, в то время как в группе G3 – 42,5 %; средняя продолжительность жизни при G2 составила 49,3 месяца, а при G3 – 49,0 месяцев, статистически результаты оказались не достоверными ( $\chi^2 = 0,004$ ,  $p = 0,951$ ).

Пациентов со II стадией было 77 (46,1 %), с III стадией – 44 (26,3 %) и с IV стадией – 46 (27,5 %).

Общая выживаемость при II стадии составила 54,5 %, при III стадии – 50,0 % и при IV стадии – 37,0 %. Средняя продолжительность жизни при II стадии составила 53,7 месяца, при III стадии – 54 месяца и при IV стадии – 32,4 месяца. Не было обнаружено достоверной разницы между II и III стадиями ( $\chi^2 = 0,189$ ,  $p = 0,664$ ) и при сравнении III и IV стадий ( $\chi^2 = 2,032$ ,  $p = 0,154$ ).

Количество больных с категорией T2 – 81 (48,5 %), T3–T4 – 86 (51,5 %). Общая выживаемость 56,8 % при T2 и 40,7 % – при T3–T4. Средняя продолжительность жизни при T2 – 55,5 месяца, T3–T4 – 44,4 месяца. Выявление статистически значимых различий  $\chi^2 = 4,7$ ,  $p = 0,03$ .

У 35 пациентов (21 %) отмечалось поражение лимфоузлов. При этом общая выживаемость в группе N0 составила 53,8 %, а в группе N+ – 28,6 %. Средняя продолжительность жизни при N0 была равна 56,2 месяца, а при наличии поражения лимфоузлов – 25,1 месяца. Выявление статистически значимых различий  $\chi^2 = 10,930$ ,  $p = 0,001$ .

Из вышеизложенного следует, что категория G2 в группах лечения между НАПХТ и контрольной группой (только цистэктомией) наблюдается снижение абсолютного риска 19,61 %. Это означало, что индекс NNT (число больных подлежащих лечению) был выше, т. е. нужно пролечить 5,1 больного (NNT) с НАПХТ, чтобы предотвратить одну смерть. Наоборот, G3 является фактором риска, NNT = 192,71, отмечается повышение абсолютного риска смерти в данной группе. Так, по другим показателям, например, при N+ (поражении лимфоузлов) и снижении абсолютного риска до -28,57 (т. е. наблюдается повышение абсолютного риска). Это означает, что при G3, N+, в IV

стадии неoadъювантную терапию проводить нельзя, так как показатели выживаемости очень низкие.

В целом, НАПХТ с цистэктомией значительно повышает показатели выживаемости, по сравнению только с хирургическим лечением.

#### Литература

1. *Аполихин О.И.* Консервативное лечение инвазивного рака мочевого пузыря / О.И. Аполихин, С.П. Даренков, А.Е. Соколов // Материалы межрегион. конф., посв. 40-летию Воронежского общества урологов 27–28 июня 2002 года. Воронеж, 2002. С. 65–69.
2. *Гадзиян М.В.* Новые подходы к лечению поверхностного рака мочевого пузыря с неблагоприятными прогностическими признаками / М.В. Гадзиян, Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц // Сибирский онкологический журнал. 2008. Т. 27. № 3. С. 70–73.
3. *Даренков С.П.* Выбор метода деривации мочи после цистэктомии при лечении инвазивного рака мочевого пузыря / С.П. Даренков, А.Е. Соколов, М.Л. Горилловский // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 4-й Всерос. конф. с участием стран СНГ 11–12 октября. г. Москва. М., 2001. С. 102–103.
4. *Dogliotti L., Carteni G., Siena S. et al.* Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase II trial. // *Eur Urol.* 2007. V. 52. P. 134–141.
5. *Soto Parra H., Cavina R., Latteri F. et al.* Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study // *Ann Oncol.* 2002. V. 13. P. 1080–1086.