

УДК 616.62-006.6:615.28

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*Н.С. Нурғалиев*

Представлены результаты неoadъювантной химиотерапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Проведена оценка факторов прогноза, влияющих на выживаемость больных после предоперационной терапии и радикальной цистэктомии.

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря; неoadъювантная терапия; хирургия; факторы прогноза.

---

## THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT THERAPY IN MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

*N.S. Nurgaliev*

The article presents the results of neoadjuvant chemotherapy of the muscle invasive bladder cancer. The assessment of prognostic factors influencing survival patients after preoperative therapy and radical cystectomy is carried out.

*Keywords:* bladder cancer; neoadjuvant therapy; surgery; prognostic factors.

**Актуальность.** Спектр онкологических заболеваний мочевого пузыря по биологической активности весьма разнообразен – от поверхностной папилломы, характеризующейся доброкачественным течением, до высокозлокачественных форм анапластического рака. Опухоли мочевого пузыря различаются по гистологическому строению, степени дифференциации клеточных элементов, размерам опухоли, степени ее прорастания в близлежащие и отдаленные ткани и органы. Эти характеристики опухолевого процесса чрезвычайно важны для определения тактики лечения [1, 2].

Тем не менее, до настоящего времени систематизированной классификации, объединяющей все параметры, важные для лечения, не существует [3].

Среди наиболее важных классифицируемых факторов рассматриваются следующие, основанные на степени анаплазии опухолевых клеток: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли – папиллома (степень grade 0), низкодифференцированный рак (grade 1), умеренно дифференцированный рак (grade 2) и высокодифференцированный рак (grade 3) [2]. Гистологические формы эпителиальных опухолей мочевого пузыря весьма разнообразны. Кроме того, на практике рак мочевого пузыря имеет две формы: поверхностные опухоли низких стадий и высокостадийный инва-

зивный рак. Тип опухоли по росту бывает папиллярный, сидячий, инфильтративный, узелковый, смешанный, плоский, внутриэпителиальный [1].

Основными критериями в классификации Международного противоракового союза (2004) служат наличие и распространение опухоли, глубина прорастания, поражение лимфатических узлов и выявление метастазов, которые позволили выделить четыре стадии распространения опухолей мочевого пузыря [2].

Описаны различные терапевтические модификации консервативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря и есть мнение, что сохранение пузыря возможно лишь в отдельных случаях. Протоколы о роли химиотерапии и комбинированной химиотерапии считают еще не завершенными, поэтому радикальная цистэктомия является золотым стандартом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря [4].

Цель исследования – оценка результатов химиолучевой терапии перед радикальной цистэктомией при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря.

**Методы исследования.** Обсервационное, когортное, ретроспективное исследование пациентов мышечно-инвазивного РМП с 2006 по 2013 г. Выборка для исследования была сплошной для пациентов, получивших химиолучевую терапию в предоперационном периоде перед цистэктомии-

Таблица 1 – Выживаемость больных раком мочевого пузыря, получивших неoadьювантное лечение и цистэктомию

Параметры	Сравнение	Абс. ч.	%	Умерло	OS (%)	Ср. время дож. (мес.) дожития (месяцы)	Станд-я ошибка	95 % ДИ	Chi- square	p (Log-rank test)
Неoadьювантное лечение + цистэктомия		54	100	21	61,1	67,8	6,5	55,0–80,5		
Возраст	> 65	6	11,1	4	33,3	23,4	11,4	1,2–45,7	6,305	0,012
	≤ 65	48	88,9	17	64,6	71,8	6,7	58,8–84,8		
Пол	муж	47	87,0	16	66,0	72,8	6,7	59,7–86,0	5,9	0,015
	жен	7	13,0	5	28,6	15,8	5,1	5,7–25,9		
Градация	G2	35	64,8	11	68,6	76,5	7,4	61,9–91,1	4,240	0,039
	G3	19	35,2	10	47,4	39,1	8,7	22,0–56,1		
Стадия	II	35	64,8	10	71,4	61,4	5,5	50,7–72,1	0,350	0,554
	III	13	24,1	5	61,5	68,3	13,1	42,5–94,0		
	III	13	24,1	5	61,5	68,3	13,1	42,5–94,0	14,662	0,001
	IV	6	11,1	6	0	7,0	1,3	4,6–9,5		
Размер опухоли T	T2	36	66,7	11	69,4	59,8	5,5	48,9–70,7	2,947	0,086
	T3–T4	18	33,3	10	44,4	51,5	11,4	29,0–73,9		
Лимфоузлы	N0	47	87,0	14	70,2	76,5	6,6	63,6–89,5	16,414	0,001
	N+	7	13,0	7	0	15,0	6,7	1,9–28,2		

ей (54 пациента). Период наблюдения за больными составил в среднем  $29,2 \pm 1,65$  мес. (от 0,2 до 106,2 мес.). Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных SPSS Statistics версия 19.0. Получение кривых выживаемости проведено с помощью метода Каплана – Мейера. Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента, проводилась оценка средней продолжительности жизни, так как не во всех случаях была достигнута медиана. Полученные данные подчиняются закону нормального распределения, что определено с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП проведена с помощью с помощью Хи-квадрата, а достоверность различий оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox).

**Результаты исследования.** Из 54 больных, которым было выполнено неoadьювантное лечение до цистэктомии, умер 21 пациент, общая выживаемость составила 61,1 %, средняя продолжительность жизни – 67,8 мес. (таблица 1).

**Возраст.** 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 составила 64,6 %, средняя продолжительность жизни была равна 71,8 мес. В группе пациентов старше 65 лет умерло 4 пациента, общая выживаемость равна 33,3 %, средняя продолжительность жизни – 23,4 мес. Отмечается существенная разница в средней продолжительности жизни и разница была статистически достоверной,  $\chi^2 = 6,305$ ,  $p = 0,012$ .

**Пол.** Неoadьювантная терапия была проведена 47 мужчинам и 7 женщинам, что составило 87 и 13 % соответственно. Общая выживаемость у мужчин больше (66,0 %) по сравнению с женщинами (28,6 %). Также значительно различается средняя продолжительность жизни. Так, у мужчин она была 72,8 мес., а у женщин 15,8 мес. Разница была статистически достоверной  $\chi^2 = 5,9$ ,  $p = 0,015$ .

**Степень дифференцировки опухоли.** У 35 пациентов (64,8 %) была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 19 пациентов (35,2 %) – низкодифференцированная (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 мес., а при

G3 – 39,1 мес., результаты оказались статистически достоверными –  $\chi^2 = 4,240$ ,  $p = 0,039$ .

**Стадия заболевания.** Количество пациентов в II стадии было 35 (64,8 %) в III стадии 13 (24,1 %), в IV стадии – 6 (11,1 %). Общая выживаемость во II стадии была равна 71,4 %, в III стадии – 61,5 %, в IV стадии – 0 %. Средняя продолжительность жизни во II стадии составила 61,4 мес., в III стадии – 68,3 мес., в IV стадии – 7,0 мес. 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 –  $\chi^2 = 14,662$ ,  $p = 0,001$ ).

**Категория T2 в сравнении с T3–T4.** Количество больных с категорией T2 – 36 (66,8 %), T3–T4 – 18 (33,2 %). Общая выживаемость 69,4 % при T2 и 44,4 % – при T3–T4. Средняя продолжительность жизни при T2 – 59,8 мес., T3–T4 – 51,5 мес. Было установлено выявление статистически незначимых различий ( $\chi^2 = 2,947$ ,  $p = 0,086$ ).

**Поражение лимфоузлов.** 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 мес., а при наличии поражения лимфоузлов – 15 мес. Были выявлены статистически значимые различия –  $\chi^2 = 16,414$ ,  $p = 0,001$ .

Таким образом, эффективность неoadъювантного лечения с последующей цистэктомией при раке мочевого пузыря вполне удовлетворительная. Общая выживаемость составила 61,1 %, средняя продолжительность жизни – 67,8 мес. Такие факто-

ры, как возраст (до 65 лет), мужской пол, степень дифференцировки G2, стадия заболевания (III, II), по сравнению с IV, и негативный статус лимфатических узлов являлись относительно благоприятными, при которых показатели выживаемости были статистически достоверно выше, чем в сравниваемых группах. Необходимо отметить, что число пациентов женского пола было небольшим, поэтому с учетом данного факта необходимы дальнейшие исследования. Общая выживаемость при размере опухоли T2 составила 69,4 и 44,4 % при T3–T4 ( $p = 0,086$ ).

#### Литература

1. Каприн А.Д. Современные возможности диагностики и лечения больных раком мочевого пузыря / А.Д. Каприн, А.А. Костин // Лечащий врач. 2003. № 7. С. 40–44.
2. Pellucchi F., Freschi M., Moschini M. et al. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back? // BJU Int. 2015. V. 115 (2). P. 267–73.
3. Хмелевский Е.В. Оценка повреждений слизистой оболочки мочевого пузыря при раке стадий T1–T2N0M0, леченном лучевой или внутривезикулярной химиотерапией / Е.В. Хмелевский, А.Д. Каприн, А.А. Костин и др. // Вопросы онкологии. 2007. № 4. С. 473–476.
4. Benadiba S., Gauthier H., Ploussard G. et al. Neoadjuvant chemotherapy in muscular invasive bladder cancer: Complications and consequences on cystectomy // Prog Urol. 2015. V. 25 (9). P. 549–54.