

УДК 616.62-006.6-089-085

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.С. Нургалиев, Ж.А. Арзыкулов, Э.К. Макимбетов

Приведены результаты собственных исследований авторов, посвященные анализу выживаемости при раке мочевого пузыря. Показано, что выживаемость пациентов раком мочевого пузыря напрямую зависит от стадии заболевания.

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря; стадия болезни; выживаемость.

---

## COMBINED THERAPY RESULTS IN BLADDER CANCER

N.S.Nurgaliev, Zh.A. Arzykulov, E.K. Makimbetov

It is presented the results of own authors' researches devoted to the analysis of survival in bladder cancer. It is shown the survival of patients a bladder cancer directly depends on a disease stage.

*Key words:* bladder cancer; stage of disease; survival.

**Актуальность.** Рак мочевого пузыря (РМП) в различных странах мира распространен относительно неравномерно. В среднем заболеваемость РМП в Европе составляет 19,5, а смертность – 7,9 случаев на 100 тыс. чел. в год [1]. У 70 % больных РМП диагностируется в возрасте старше 65 лет. Морфологический диагноз устанавливается в соответствии с классификацией ВОЗ на основании данных биопсии, полученной с помощью трансуретральной резекции (ТУР) первичной опухоли. В более чем 90 % случаев диагностируется переходно-клеточный рак мочевого пузыря [2]. Ведение больных РМП базируется на результатах морфологического исследования, включающего в себя гистологический вариант рака, степень дифференцировки и глубины инвазии. Безусловно, выбор методов терапии при РМП зависит также от стадии заболевания. Так, по рекомендациям различных урологических и онкологических обществ (AUA, EAU, ESMO, POOU), при I стадии рекомендуется ТУР с последующей внутрипузырной терапией или тщательным динамическим наблюдением. Однократная инстилляционная химиотерапия сразу же после ТУР снижает относительный риск рецидива на 40 % [3]. Однако пациентам с высоким и промежуточным риском рецидивирования и прогрессирования должна дополнительно проводиться интравезикальная БЦЖ-терапия, а в некоторых случаях – радикальная цистэктомия [4].

При II и III стадиях стандартным подходом является радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией тазовых лимфатических узлов. В некоторых случаях альтернативой могут быть органосохраняющие подходы с химиолучевой терапией. Радикальная цистэктомия при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (миРМП) обеспечивает 5-летнюю выживаемость только у 50 % больных [5], поэтому на сегодняшний день наиболее приемлемой является комбинированная терапия с курсами периоперационной химиотерапии (неoadъювантной и адъювантной). Результаты ряда рандомизированных исследований показали противоречивые данные о влиянии НХТ на улучшение выживаемости. Тем не менее, 3 мета-анализа поддерживают использование неoadъювантной химиотерапии (НХТ) перед цистэктомией у больных T2 и T3 стадией [6–8]. Для больных с миРМП показаны платиносодержащие режимы химиотерапии. Также могут быть рекомендованы схемы с таксанами и гемцитабином [9, 10]. Продолжает изучаться роль антиангиогенных препаратов в клинических исследованиях.

Целью исследования явилось изучение результатов комплексного лечения рака мочевого пузыря в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

**Материал и методы.** В ходе квази-экспериментального исследования проведена рандомизация методом информированного согласия, выборка

квотируемая, всего 128 пациентов с инвазивным РМП. После стадирования пациенты рандомизированы на две группы по виду лечения: основная группа получала курсы НХТ 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), ультразвукографического 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.

**Результаты исследования.** У пациентов обеих групп существенной разницы в выживаемости за период наблюдения 3 года не отмечено. Тем не менее, результаты общей выживаемости в основной группе были несколько выше – 78,6 %, чем в контрольной – 71,0 % (таблица 1; рисунки 1, 2).

Таблица 1 – Выживаемость пациентов раком мочевого пузыря в основной и контрольной группах

Выжившие пациенты	Основная группа, n = 45	Контрольная группа, n = 83	Различия (95 % ДИ)	Pval
	(0,79)	(0,71)	0,75 [-0,18; 0,32]	> 0,05

**Результаты выживаемости в зависимости от стадии опухолевого процесса.** Как видно из диаграмм, выживаемость пациентов напрямую зависит от стадии опухолевого процесса. Чем ран-

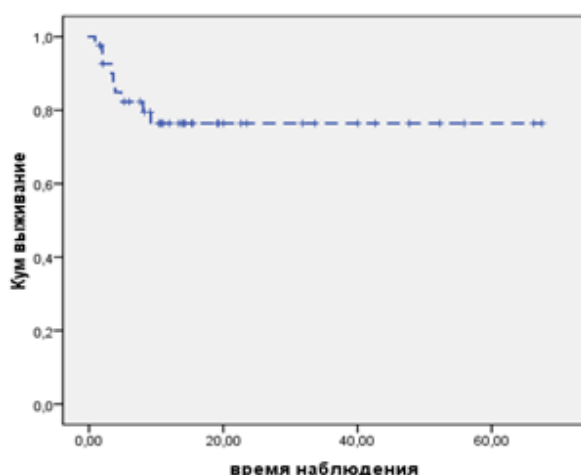


Рисунок 1 – НХТ + радикальная цистэктомия (n = 45)

ше произведена радикальная цистэктомия, тем выше выживаемость больных. Так, у пациентов, оперированных в I стадии, одногодичная (12 месяцев) выживаемость и выживаемость до 30 месяцев наблюдения составила 100 %, при увеличении стадии выживаемость снижается в обеих группах. При сравнении показателей выживаемости в зависимости от стадии опухолевого процесса (рисунки 3, 4) достоверно доказана эффективность НХТ только во II стадии (T2 категория опухолевого роста) (88,5 % – в основной, 75,9 % – в контрольной). Показатели выживаемости при III и IV стадиях хуже, чем в контрольной, что свидетельствует о неэффективности проведения НХТ у больных местно-распространенным раком (T3, T4, N+).

**Результаты безрецидивной выживаемости.**

Относительно рецидивирования опухоли мы получили одинаковые показатели в обеих группах: в 4 % случаях произошел гистологически доказанный рецидив опухолевого процесса. У 2 пациентов (4 %) в основной группе после 2 курсов химиотерапии произошла полная регрессия процесса с гистологически доказанным лечебным патоморфозом IV степени, что обусловило лучшие онкологические результаты проведенных курсов НХТ (таблицы 2, 3; рисунки 5, 6).

Таблица 2 – Безрецидивная выживаемость пациентов основной группы в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

Рецидив	Основная группа	Летальность	Общая выживаемость, %
Есть	1	1*	0
Нет	44	8	82
Всего	45	9	80

Примечание. \* – Достоверность P < 0,05.

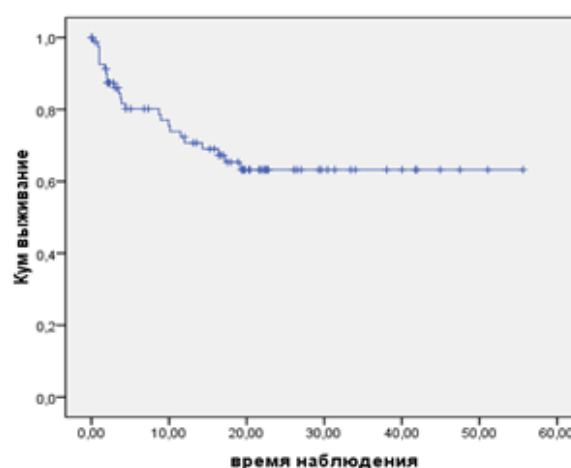


Рисунок 2 – Радикальная цистэктомия (n = 83)

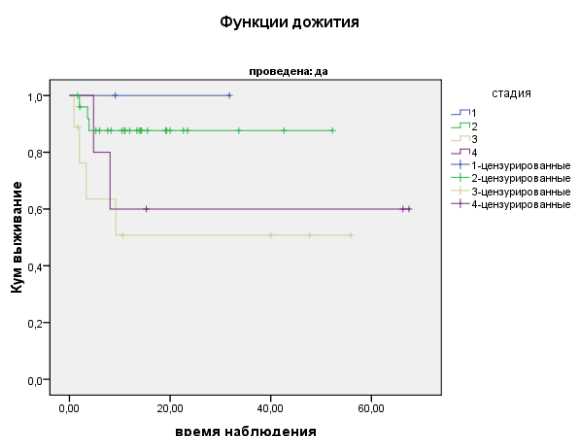


Рисунок 3 – Выживаемость по стадиям в основной группе

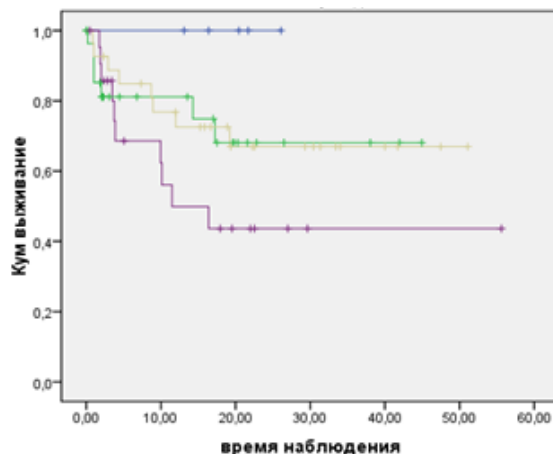


Рисунок 4 – Выживаемость по стадиям в основной группе

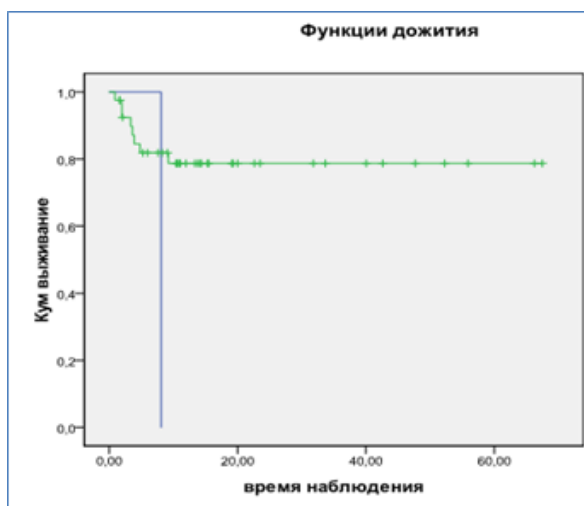


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость пациентов в основной группе (месяцы)

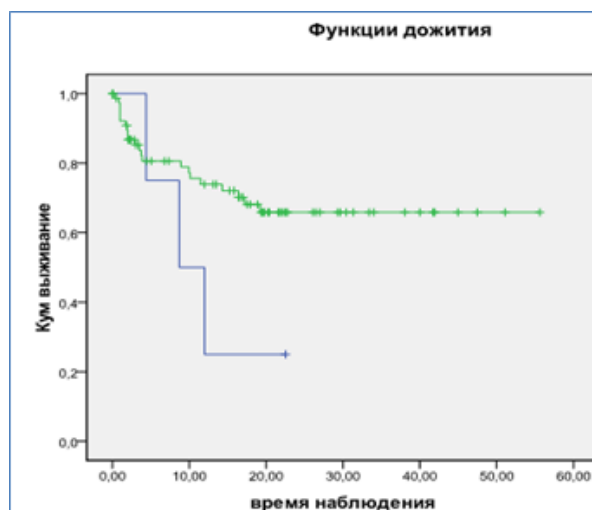


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость пациентов в контрольной группе (месяцы)

Данные о безрецидивной выживаемости в контроле представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Безрецидивная выживаемость пациентов контрольной группы в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов

Рецидив	Контроль	Летальность	Выживаемость, %
Есть	4	3	25,0
Нет	79	22	72,2
Всего	83	25	69,9

Из данных таблицы 3 видно, что нами отмечено незначительное улучшение показателей безрецидивной выживаемости у больных основной группы в сравнении с контрольной (80 и 69 % соответственно).

Таким образом, результаты лечения и выживаемость больных при раке мочевого пузыря зависят от степени распространенности опухолевого процесса. Чем ниже стадия, тем выше выживаемость. Предоперационная химиотерапия имеет высокую эффективность при II стадии и отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы.

#### Литература

1. Ploeg M., Aben K.K.H., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // World J Urol. 2009. V. 27 (3). P. 289–93.
2. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder // Eur Urol. 2008 Aug; 54 (2):303–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>

3. *Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P.* A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials // *J Urol*. 2004. V. 171 (6 Pt1). P. 2186–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
4. *Han R.F., Pan J.G.* Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. // *Urology*. 2006. V. 67 (6). P. 1216–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
5. *Stein J.P., Skinner D.G.* Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure // *World J Urol*. 2006. V. 24 (3). P. 296–304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661>
6. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Lancet* 2003. V. 361 (9373). P. 1927–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
7. *Winquist E., Kirchner T.S., Segal R., Chin J., Lukka H.* Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis // *J Urol* 2004;171 (2PM): 561–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration // *Eur Urol*. 2005;48 (2):202–205; discussion 205–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
9. *von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multicenter, multinational multicenter, phase III study // *J Clin Oncol*. 2000. V. 18. P. 3068–3077.
10. *Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder Cancer // *New Engl J Med*. 2003. V. 349. P. 859–866.