

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 (Лъето). 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/м² 1-й день, 8-й день + Цисплатин 75 мг/м² 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 неoadъювантную 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, $\chi^2 = 6,305$, $p = 0,012$.

Неoadъювантная 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.