

Васильев О.Н., Коган М.И., Перепечай В.А.,  
Иванников В.В.

## Сравнительные канцерспецифические результаты радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря стадий pT3 и pT4a. Ретроспективное исследование в одиночном центре

Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета, г.Ростов-на-Дону

Vasilyev O.N., Kogan M.I., Perepechay V.A., Ivannikov V.V.

## Comparative cancer-specific results of radical cystectomy in bladder cancer of stages pT3 and pT4a. Retrospective study in a single center

### Введение

Патологические стадии опухоли и статус лимфатических узлов являются наиболее сильными прогностическими факторами канцерспецифической выживаемости у больных с раком мочевого пузыря (РМП) [1-7]. Недавние исследования [2,4,7,10] показали отсутствие влияния подстадий pT3a и pT3b на развитие таких стандартных онкопатологических функций как развитие лимфоподальных метастазов, тогда как другие исследователи указывают на влияние данных подстадий на риски развития местных рецидивов, метастазирования и смертности после радикальной цистэктомии (РЦЭ) [2,8-11]. Несмотря на большое количество статистик о результатах РЦЭ [3-7,9], лишь крайне малое число их [14] касается больных с РМП pT4, что связано как с ограниченным количеством пациентов, подвергаемых РЦЭ в данной когорте, так и неоднородностью поражения в этой группе больных. В то время как 56% пациентов при РМП pT4 умирают от метастазов в течение 2 лет после операции, 32% не имеют никаких признаков заболевания до 10 лет после РЦЭ, что объясняют особенностями распространения опухолевых клеток, оказавшимися самыми мощными предсказателями результатов такой хирургии [12-14]. Интуитивно представляется, что даже в пределах pT4 субстадии могут различно влиять на прогноз после РЦЭ. Насколько нам известно, прогностическая ценность особенностей клинического и патологического течения опухолей ранее не была оценена у пациентов с местно-распространенным РМП при сравнении pT3 и pT4a. В рамках обсуждения данной проблемы мы описываем клинические и онкопатологические характеристики и результаты в серии пациентов после РЦЭ при стадиях pT3 и pT4a, когда при проращении опухоли в простату стадия мочепузырного поражения была pT3a и pT3b.

**Цель** — исследовать клинические и онкологические результаты у больных в стадиях pT3 и субстадии pT4a для

оценки их влияния на канцерспецифический прогноз после РЦЭ.

### Материалы и методы

В исследование включено 337 пациентов с РМП, подвергнутых РЦЭ и двусторонней тазовой лимфаденэктомии с 1995 по 2013 гг. Онкологические результаты РЦЭ сравнивали у 37 больных в стадии pT4a (среди них 20 больных с pT3a и 17 больных с поражением в МП pT3b) и у 61 больного в стадии pT3 (в том числе, 33 больных с pT3a и 28 больных с поражением T3b).

Удаленные органокомплексы были обработаны в соответствии со стандартами патологических исследований макропрепаратов. Степень дифференцировки оценивали по классификации ВОЗ 1973 года. Патологическую стадию устанавливали в соответствии с системой TNM 2010 года. Наличие рака *in situ* (Tis) определяли как наличие Tis в сочетании с другими патологическими категориями, либо в моноформе. Вся жировая клетчатка, удаленная при регионарной лимфаденэктомии (ЛАЭ), подлежала гистологическому исследованию. Положительный хирургический край расценивали как наличие опухолевых клеток в краях резекции удаленного органокомплекса.

Наблюдение больных после РЦЭ проводили в соответствии с существующими протоколами послеоперационного наблюдения: контрольное обследование 3-4 раза в течение первого года, раз в полгода в течение второго года, а затем ежегодно как минимум в течение 3-х лет. Причину смерти больных определяли по результатам наблюдения как смерть в результате прогрессии заболевания (наличие местного рецидива или отдаленных метастазов опухоли) или смерть от других причин, не связанных с РМП. Послеоперационную летальность расценивали как смерть в течение 30 дней после РЦЭ.

Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 7.0. Различия в распределениях вариант

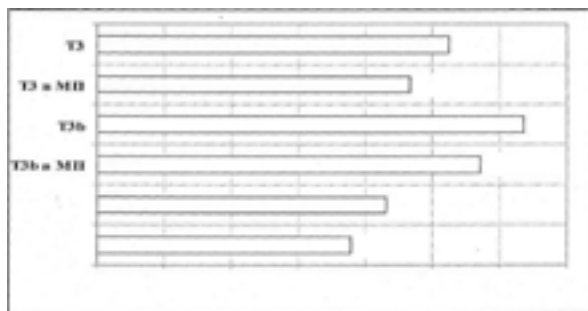


Рисунок 1. Соотношение долей «умерших - живых» в стадии pT4a (pT3 в МП) и в стадии pT3 после РЦЭ.

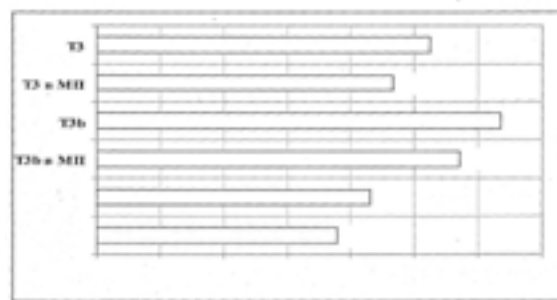


Рисунок 2. Средние сроки жизни больных в стадии pT4a (pT3 в МП) и в стадии pT3 после РЦЭ.

наблюдения по нескольким градациям признаков оценивали по критерию Фишера и «Хи-квадрат», используя абсолютные значения частот в модуле непараметрической статистики. Кроме того, сравнение альтернативных показателей, представленных в виде процентов, проводили по критерию t Стьюдента - с помощью дифференцировочного теста в модуле описательной статистики. Расчет показателей выживаемости по годам наблюдения выполняли по методике Kaplan-Meier с учетом последовательного выбывания из анализа больных, ушедших из-под наблюдения или прошедших лишь частичный срок наблюдения в рамках общего срока исследования и 5 рекомендуемых критериев (Гехана-Вилкоксона, F-критерию Кокса, Кокса-Ментела, Вилкоксона-Пето и Лог-ранговому). Во всех случаях сравнения результаты различий считали статистически достоверными при вероятности ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Не выявлено достоверных различий между долями умерших среди больных РМП обеих групп сравнения с пораженностью на уровне pT3a в МП (рисунок 1):  $45,0 \pm 11,7\%$  и  $51,5 \pm 9,0\%$  соответственно в подгруппе pT4a (T3a в МП) и pT3a ( $p > 0,05$ ). Однако в подгруппах с поражением pT3b отмечена достоверно более высокая доля умерших -  $70,6 \pm 11,7\%$  в подгруппе pT4a (T3b в МП) против  $39,3 \pm 9,6\%$  в подгруппе pT3b ( $p < 0,05$ ). В среднем же доля умерших в группе больных РМП при pT4a (T3 в МП) несколько выше, чем в группе pT3:  $56,8 \pm 8,4\%$  против  $45,9 \pm 6,5\%$  соответственно, но статистически достоверных различий нет ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 2 представлены диаграммы средних сроков жизни больных РМП, перенесших РЦЭ в стадиях

pT4a (с pT3 в МП) и pT3. Как оказалось, во всех подгруппах у больных в стадиях pT4a средняя продолжительность жизни больных несколько меньше, чем в соответствующих подгруппах больных со стадией pT3. Так, при pT3a в МП в подгруппе pT4a средняя продолжительность жизни больных составляет  $18,85 \pm 3,55$  мес. против  $21,55 \pm 5,19$  мес. в подгруппе больных pT3a; в подгруппе pT3b -  $28,52 \pm 7,49$  мес. против  $31,79 \pm 6,06$  мес. в подгруппе T3b; в целом же по группе pT3 средняя продолжительность жизни больных составила  $26,25 \pm 3,94$  мес. против  $23,30 \pm 3,91$  мес. в стадии pT4a (pT3 в МП). При этом достоверных различий в подгруппах сравнения по этим показателям не выявлено ( $p > 0,05$ ), что позволяет считать эффективность лечения РЦЭ при РМП сопоставимой в стадиях pT4a (pT3 в МП) и стадии pT3.

Анализ времен жизни (таблица 1) свидетельствуют о том, что практически в каждый сравниваемый период жизни доли выживших больных после РЦЭ в подгруппах pT3 были относительно выше, чем в подгруппах pT4a (pT3 в МП), однако эти различия не подтверждаются значениями коэффициентов достоверности ( $p > 0,05$ ).

Оценка выживаемости после РЦЭ в группах сравнения с РМП в стадии pT3a по методу Каплана-Мейера (рисунок 3) не выявила достоверных различий между группами ни по одному из 5 статистических критериев (от  $p = 0,450$  до  $p = 0,890$ ). Вместе с тем, в подгруппе pT4a (pT3a в МП) последние наблюдаемые сроки жизни больных зарегистрированы на 5-м году жизни, тогда как последние сроки выживания отдельных больных экстрапузырным раком в стадии pT3a наблюдались и спустя 10 лет после операции РЦЭ, но распределение большинства больных по срокам выживания в обеих подгруппах сравнения выявляет заметное сходство в кривых функции их

Таблица 1. Таблица времен жизни больных после РЦЭ с pT4a (T3 в МП) и pT3

Время жизни, месяцы.	Кумулятивная доля выживших со стандартной ошибкой функции выживания (%)					
	pT4a (T3a в МП)	pT3a	pT4a (T3b в МП)	pT3b	pT4a (T3 в МП)	pT3
	n=20	n=33	n=17	n=28	n=37	n=61
12	59,0±11Д	70,6±7,8	62,2±11,3	84,6±7,1	60,5±7,9	75,9±5,6
36	24,7±10,3	19,7±7Д	22,6±9,9	37,2±10,0	23,5±7Д	26,2±6Д
60	-	10,4±5,7	17,3±8,9	29,3±9,8	13,0±5,8	19,4±5,5
120	-	1,8±2Д	-	-	-	4,2±3,3

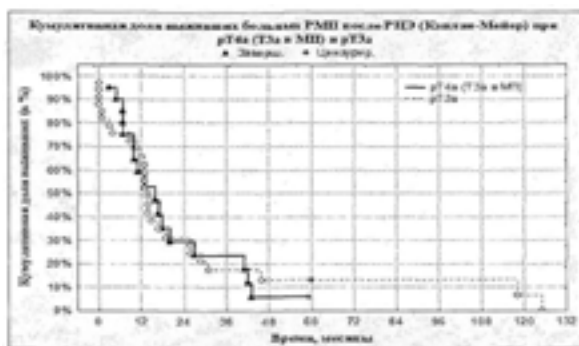


Рисунок 3. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при pT4a (с pT3a в МП) и pT3a.

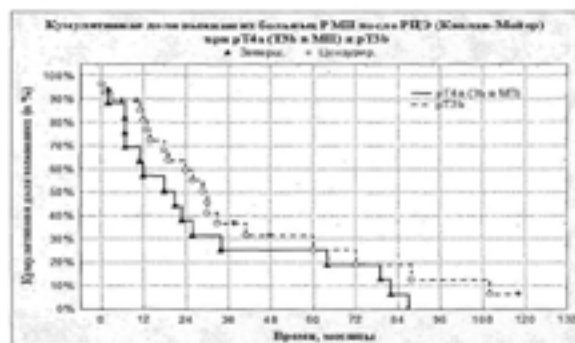


Рисунок 4. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при pT4a (с pT3b в МП) и pT3b.

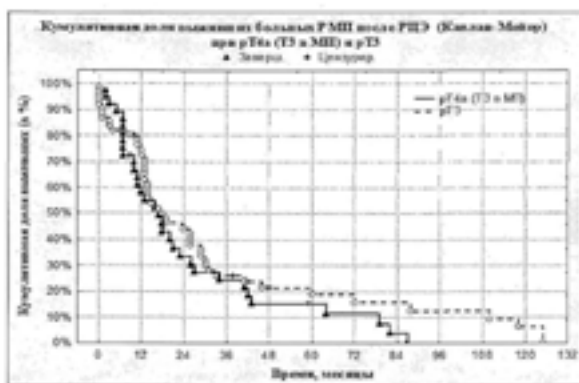


Рисунок 5. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ при pT4a (с pT3 в МП) и pT3.

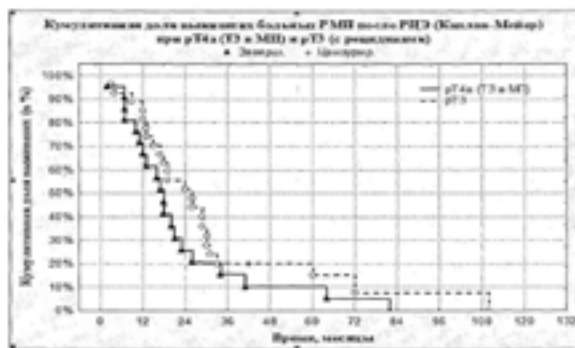


Рисунок 6. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ с рецидивами при pT4a (с pT3 в МП) и pT3.

выживаемости в период наблюдения до 2-3,5 лет, что, вероятно, и определяет принципиальное отсутствие достоверных статистических различий между ними ( $p > 0,05$ ).

Кривые выживаемости после РЦЭ в стадиях pT4a (pT3b в МП) и pT3b также подобны - в форме «параллельных лестниц» (рисунок 4), но с некоторым «уступом» в сторону более ранних сроков жизни в подгруппе больных с pT4a (pT3b в МП).

Достоверность различий между графиками функции выживаемости не подтверждается по 4 из 5 статистических критериев (от  $p = 0,174$  до  $p = 0,218$ ), только по F-критерию Кокса различия между кривыми функции выживаемости в сравниваемых подгруппах оказались достоверными ( $P = 0,029$ ).

В целом же, при рассмотрении графиков функции выживаемости больных РМП в «укрупненных» группах pT4a (pT3 в МП) и экстрапузырного рака pT3 (рисунок 5) можно отметить большое сходство между ними, особенно на протяжении первых 3,5 лет жизни после РЦЭ. Достоверных различий между кривыми кумулятивных долей выживших больных РМП из групп сравнения ни по одному из 5 статистических критериев (от  $p = 0,105$  до  $p = 0,554$ ). Это свидетельствует об отсутствии достоверных различий и сопоставимости онкологических результатов лечения по срокам выживания больных РМП из групп pT4a (с pT3 в МП) и экстрапузырного рака pT3.

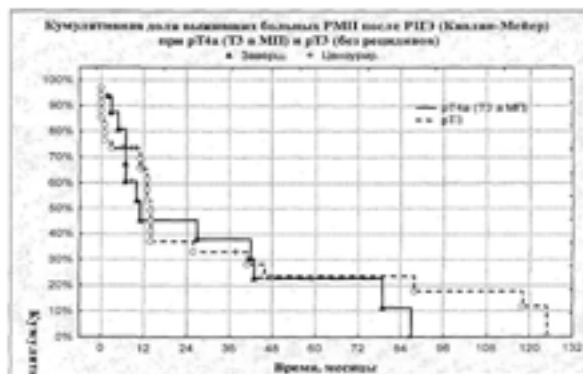
Доля больных с рецидивами заболевания несколько больше в группе pT4a (с pT3 в МП), чем в группе pT3:

56,8±8,4% (21 из 37 больных) против 45,9±6,5% (27 из 61 больных) соответственно, но достоверных различий нет ( $p > 0,05$ ). Однако выявлены различия по доле умерших больных в подгруппах больных с рецидивами: в подгруппе pT4a (с pT3 в МП) умерших было 18 из 21, что составило 85,7±7,6%, тогда как в соответствующей подгруппе больных pT3 умерших было 16 из 27 больных (59,3±9,5%;  $p < 0,05$ ).

Вместе с тем при анализе графиков функции выживаемости двух сравниваемых групп больных с рецидивами (рисунок 6) можно отметить некоторые различия в сроках выживания и долях выживших. Например, срока в 2 года жизни (24 мес.) достигают примерно 50,0% больных в подгруппе pT3 и лишь 25,0% в соответствующей подгруппе больных pT4a (с pT3 в МП). Однако ни по одному из 5 статистических критериев выявить достоверные различия между кривыми функции выживаемости не удается: значения  $p$  колеблются в пределах от  $p = 0,118$  до  $p = 0,173$ .

Анализ данных на графиках функции выживаемости после РЦЭ больных РМП без рецидивов по группам сравнения - при pT4a (с pT3 в МП) и pT3 - показывает их относительное сходство (рисунок 7); это подтверждается и отсутствием достоверных различий между кривыми кумулятивных долей выживших больных из групп сравнения по всем статистическим критериям (от  $p = 0,278$  до  $p = 0,964$ ).

Кумулятивная доля выживших больных Р1У3 по-



**Рисунок 7. Канцерспецифическая выживаемость после РЦЭ без рецидивов при рТ4а (с рТ3 в МП) и рТ3.**

сле РЦЭ (Каплан-Мейер) при рТ4а (Т3 в МП) и рТ3 (без рецидивов)

Другие онкологические результаты представлены в таблицах 2-4. Достоверных различий между сравниваемыми группами больных РМП с рТ3а в МП не выявлялось ни по одному из 6 показателей ( $p > 0,05$ ), свидетельствуя о сопоставимости основных онкологических результатов лечения больных РМП с помощью РЦЭ (таблица 2).

Конечно, можно отметить, что доля больных с рецидивами заболевания в подгруппе больных рТ4а (с рТ3а в МП) примерно на 25,0% выше (и, соответственно, почти

на 20,0% больше среди них случаев рецидивов разных видов), чем в подгруппе больных с экстрапузырным раком в стадии рТ3а. Вместе с тем доля умерших в подгруппе больных с рТ4а (рТ3а в МП) несколько меньше, чем в подгруппе сравнения. Однако все эти различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Анализ данных таблицы 3, в которой представлены основные онкологические результаты при РЦЭ у больных РМП в стадии рТ4а (рТ3Ь в МП) и рТ3Ь, показывает, что за исключением достоверно большей доли умерших пациентов в подгруппе рТ4а с рТ3Ь в МП (о чем уже упоминалось выше) остальные сравниваемые результаты вполне сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Так же, как и при сравнении предыдущих подгрупп, среди больных рТ4а (с рТ3Ь в МП) отмечена существенно большая (на 31,7%) доля лиц с рецидивами заболевания ( $p > 0,05$ ).

Сравнение основных онкологических результатов при РЦЭ у больных РМП в стадии рТ4а (с рТ3 в МП) и рТ3 (таблица 4) выявляет не только отсутствие между ними статистически достоверных различий, но и видимое сходство многих показателей в пределах стандартных ошибок их среднеарифметических значений ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, можно констатировать отсутствие достоверных различий в основных онкологических результатах РЦЭ у больных РМП при стадии рТ4а (с рТ3 в МП) и рТ3 ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2. Основные онкологические результаты при РЦЭ у больных РМП в стадии рТ4а (рТ3а в МП) и рТ3а**

№	Наименование показателей	рТ4а (рТ3а в МП) (n=20)	рТ3а (n=33)
		М±т (Р%±р%)	М±т (Р%±р%)
1	Средняя продолжительность жизни больных (мес.)	18,85±3,55	21,54±5,19
2	Доля умерших (%)	45,0±11,7	51,5±8,9
3	Доля выживших (%)	55,0±11,7	48,5±8,9
4	Среднее время жизни умерших пациентов, мес.	12,78±1,97	8,29±1,97
5	Доля больных с рецидивами (%)	45,0±11,7	36,4±8,6
6	Частота случаев рецидивов (на 100 больных)	120,00±36,16	103,03±27,77

**Таблица 3. Основные онкологические результаты при РЦЭ у больных РМП в стадии рТ4а (рТ3Ь в МП) и рТ3Ь**

№	Наименование показателей	рТ4а (рТ3Ь в МП) (n=17)	рТ3Ь (n=28)
		М±т (Р%±р%)	М±т (Р%±р%)
1	Средняя продолжительность жизни больных (мес.)	28,53±7,48	31,79±6,06
2	Доля умерших (%)	70,6±11,7	39,3±9,6 *
3	Доля выживших (%)	29,4±11,7	60,7±9,6 *
4	Среднее время жизни умерших пациентов, мес.	22,58±7,59	26,00±7,29
5	Доля больных с рецидивами (%)	70,6±11,7	53,6±9,8
6	Частота случаев рецидивов (на 100 больных)	129,41±27,62	110,71±27,39

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по критерию t Стюдента

Таблица 4. Основные онкологические результаты при РЦЭ у больных РМП в стадии pT4a (pT3 в МП) и pT3

№	Наименование показателей	pT4a (pT3 в МП) (n=37)	pT3 (n=61)
		M±m (P%±p%)	M±m (P%±p%)
1	Средняя продолжительность жизни больных (мес.)	23,30±3,91	26,24±3,94
2	Доля умерших (%)	56,8±8,4	45,9±6,5
3	Доля выживших (%)	43,2±8,4	54,1±6,5
4	Среднее время жизни умерших пациентов, мес.	18,38±4,39	15,25±3,39
5	Доля больных с рецидивами (%)	56,8±8,4	44,3±6,5
6	Частота случаев рецидивов (на 100 больных)	124,32±22,70	106,56±19,27

### Заключение

1. Медиана выживаемости больных РМП в стадии pT3a и pT3b в среднем на 3 месяца больше, чем в стадии pT4a, когда мочепузырная опухоль инвазирует помимо простаты и тазовую клетчатку ( $p>0,05$ )'

2. Летальность пациентов с pT4a завершается на 5 году жизни после РЦЭ, в то время как больные с pT3 имеют шанс выживать до 10 лет и более ( $p>0,05$ );

3. Развитие рецидива РМП в группе pT4a в сравнении с pT3 происходит чаще и сопровождается большей долей умерших. При этом двухлетняя выживаемость на 25% выше в группе больных с pT4a в сравнении с pT3, но в дальнейшем достоверных различий в выживаемости при рецидиве между этими стадиями нет;

4. Отсутствие достоверных различий в канцерспецифической выживаемости больных при стадиях pT3

и pT4a (pT3 в МП) позволяет считать, что мониторинг больных после РЦЭ при стадии pT4a целесообразно осуществлять аналогично тому, как это производится в стадии pT3;

5. В будущем, при подтверждении наших результатов данными многоцентровых исследований возможна будет переоценка стадии pT4a и выделение этой категории больных в стадию pT3с. ■

**Васильев О.Н., Коган М.И., Перепечай В.А., Иванников В.В.,** Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК И ППС ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета, г.Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку — Васильев О.Н., [vasilyev\\_on@mail.ru](mailto:vasilyev_on@mail.ru)

### Литература:

1. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» • Минздрава России, 2013. - ил. - 289 с.
2. pT3 Substaging is a Prognostic Indicator for LymphNode Negative Urothelial Carcinoma of the Bladder/D.Tilki, R.S. Svatek, et al.//JUrology-2010. -Vol. 184, Issue 2, Pages 470-474.
3. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series/ G. Dalbagni, E. Genega, et al.//J Urol. -2001;165:1111.
4. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era/ R. Hautmann, J. Gschwend, et al. //J Urol.-2006;176:486.
5. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy/ S. Madersbacher, W. Hochreiter, et al.//J Clin Oncol.-2003;21:690.
6. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium / S. Shariat, P. Karakiewicz, G. Palapattu, et al.//J Urol. -2006;176:2414.
7. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy / S. Shariat, G. Palapattu, P. Karakiewicz, et al. / Eur Urol.-2007;51:137.
8. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer / M. Quek, J. Stein, P. Clark, et al.// J Urol. - 2004;171:640.
9. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series / G. Dalbagni, E. Genega, M. Hashibe, et al. // J Urol. - 2001; 165:1111.
10. Comparison of American Joint Committee on Cancer pathologic stage T3a versus T3b urothelial carcinoma: analysis of patient outcomes / KJ Boudreaux, SS Chang, WT Lowrance, et al. // Cancer. - 2009; 115:770.
11. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival / PJ Bastian, GC Hutterer, SF Shariat, et al.// BJU Int. - 2008;101:450.
12. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy / Y Lotan, A Gupta, SF Shariat, et al. Hi Clin Oncol. -2005;23:6533.
13. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy / ML Quek, JP Stein, PW Nichols, et al.//J Urol.-2005; 174:103.
14. Clinical outcome of radical cystectomy for patients with pT4 bladder cancer/J Furukawa, H Miyake, I Hara, et al.// Int J Urol.-2008; 15:58.