

## Лечение больных поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска

А. В. Замятин, В. О. Магер, С. А. Берзин, А. И. Рожин

Уральская государственная медицинская академия, кафедра онкологии, г. Екатеринбург;  
ГУЗ СООД (Свердловский областной онкологический диспансер), отделение урологии.

### Резюме

Трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей внутривезикулярной химиотерапией (ВХТ) или иммунотерапией считается «золотым стандартом» лечения поверхностного рака мочевого пузыря. По выбору лекарственной терапии у больных промежуточной группы риска единого мнения нет. Материалом исследования явились истории болезни с данными обследования и лечения 133 больных с впервые выявленным поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря.

**Цель:** оценить (1) безрецидивную выживаемость и (2) характер течения заболевания у больных поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска в зависимости от степени дифференцировки опухоли, метода оперативного лечения, моно- и мультифокальности процесса, поражения шейки мочевого пузыря, размера солитарной опухоли >30 мм и проведения адъювантной терапии (внутрипузырной химиотерапии или БЦЖ-терапии).

**Результаты:** медиана наблюдения составила 37 мес. Частота рецидивирования (39% в группе G<sub>2</sub>, против 21% в группе G<sub>1</sub>, p<0,05), 3-х летняя безрецидивная выживаемость больных (80% в группе G<sub>1</sub>, против 60% в группе G<sub>2</sub>, p<0,05). Частота рецидивов была в 1,3 раза выше в группе больных с мультифокальным процессом в 1,16 раза выше при наличии солитарной опухоли >30 мм и в 1,7 раза выше при отсутствии адъювантного лечения, однако достоверных различий между группами получено не было (p>0,1). Частота прогрессии была выше в 1,7 раза в группе больных с G<sub>2</sub> степенью дифференцировки опухоли и в 1,7 раза выше в группе больных, подвергнутых открытой резекции, однако различия также были статистически не достоверны.

**Выводы:** на частоту рецидивирования после оперативного лечения и 3-х летнюю безрецидивную выживаемость больных поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска из всех изучавшихся параметров достоверно влияла только степень дифференцировки опухоли. Адъювантная внутривезикулярная химиотерапия, проведенная больным поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска, в целом результатов лечения не улучшила. Частота рецидивов после оперативного лечения по поводу поверхностного рака мочевого пузыря у больных промежуточной группы риска оказалась достоверно меньше в случаях проведения адъювантной БЦЖ-терапии, которую в этих случаях, видимо и следует предпочесть.

**Ключевые слова:** поверхностный рак мочевого пузыря, внутривезикулярная химиотерапия, БЦЖ-терапия.

### Введение

Трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей внутривезикулярной химиотерапией (ВХТ) или иммунотерапией считается «золотым стандартом» лечения поверхностного рака мочевого пузыря. В неко-

торых случаях целесообразно выполнение открытой резекции мочевого пузыря. Частота рецидивов после операции колеблется от 50% до 80% и зависит как от стадии, так и от степени анаплазии удаленной опухоли, при этом примерно 50% рецидивов возникают в течение 1-го года наблюдения [1, 2, 3]. Отдаленные результаты исследований показывают, что частота рецидивов через 5, 10 и 15 лет наблюдения составляет 65, 81 и 88%, соответственно [4]. Большинство рецидивов выявляется в течение первого года наблюдения и каждая последующая рецидивная опухоль обладает

А. В. Замятин — очный аспирант кафедры онкологии;

В. О. Магер — зав. отделением онкоурологии Свердловского онкологического диспансера;

С. А. Берзин — профессор, д. м. н., зав. кафедрой клинической радиологии и онкологии;

А. И. Рожин — врач I урологического отделения ОКБ №1.

большим потенциалом к снижению дифференцировки и инвазии в мышечный слой. Около 20% поверхностных опухолей прогрессируют в мышечно-инвазивный рак [M. Sanchez Carbayo et al., 1999], у 60-70% снижается степень дифференцировки опухоли [5, 6]. По данным ряда исследователей наиболее важными факторами, влияющими на частоту рецидивов и прогрессии поверхностного рака являются следующие: глубина инвазии, степень анаплазии опухолевых клеток, мультифокальность процесса, размер солитарного очага >30 мм, и локализация опухоли в шейке мочевого пузыря [3,7-11]. Европейской Ассоциацией Урологов (ЕАУ) было предложено деление поверхностного РМП на три группы риска [12].

1) Опухоли с низким риском: T<sub>a</sub>, G<sub>1</sub>, <3 см в диаметре.

2) Опухоли с высоким риском: T<sub>1</sub>, G<sub>3</sub>, мультифокальные или часто рецидивирующие, имеющие сопутствующую CIS уротелия.

3) Опухоли с промежуточным риском — все остальные: T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>, мультифокальные, >3 см в диаметре.

Пациентам с низкой степенью риска для профилактики рецидива считается достаточным однократной инстилляцией цитостатика (митомидин С, эпирубицин или доксорубин) в течение 6 часов после ТУР, без дополнительного лечения [13]. Пациентам, входящим в высокую группу риска, имеющим мультифокальное поражение мочевого пузыря и низкую степень дифференцировки, наиболее оптимально проведение БЦЖ-терапии. Однако некоторым больным может быть сразу предложена радикальная цистэктомия [14]. А по выбору лекарственной терапии у больных промежуточной группы риска единого мнения нет. ЕАУ рекомендует проведение курса ВХТ или БЦЖ-терапии после хирургического лечения [15]. Вопрос о продолжительности внутрипузырной терапии, необходимости поддерживающего лечения не решен. Так, опубликованы данные о более высокой эффективности 1-годичной профилактической ВХТ эпирубицином по сравнению с 3-х месячным курсом: частота рецидивов составила соответственно 13 и 31,5% [16]. Но имеются сообщения, в которых эффективность поддерживающего лечения не подтвердилась [17]. Как известно, часть пациентов промежуточной группы, у которых адьювантная терапия оказалась неэффективной, в конечном итоге подвергаются цистэктомии, но в тоже время некоторым больным удается сохранить мочевой пузырь, обеспечить длительную ремиссию заболевания и приемлемое качество жизни.

Таким образом, критерии выбора тактики ведения больных промежуточной группы риска пока четко не определены.

**Цель исследования.** Оценить безрецидивную выживаемость и характер течения заболевания у больных поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска в зависимости от степени дифференцировки опухоли, метода оперативного лечения, моно- и мультифокальности процесса, поражения шейки мочевого пузыря, размера солитарной опухоли >30 мм и проведения адьювантной терапии (АТ).

## Материалы и методы исследования

Материалом явились истории болезни с данными обследования и лечения 133 больных с впервые выявленным поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря, лечившихся в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с 2000 г. по 2004 г. Мужчин — 98, женщин — 35. Средний возраст пациентов — 61 год. Методами исследования были: УЗИ брюшной полости и мочевого пузыря, рентгенография грудной клетки, МРТ таза (по показаниям), цитология мочи (по показаниям), цистоскопия с биопсией и патоморфологическое исследование опухоли после оперативного лечения. ТУР был выполнен у 56 пациентов, из них у 9 под УЗ-контролем. Открытой резекции были подвергнуты 77 пациентов, 21 из них интраоперационно была выполнена регионарная лимфаденэктомия. У всех больных была определена I стадия заболевания без сопутствующей CIS. Распределение больных по степени дифференцировки было следующим: G<sub>1</sub> — 84, G<sub>2</sub> — 49. Мультифокальный процесс был выявлен у 58; солитарный у 75, из них у 51 размер опухоли не превышал 30 мм, у 24 был более 30 мм. Поражение устьев мочеточников выявлено у 34 больных, шейки мочевого пузыря у 38. Адьювантное лечение проведено у 58 человек, у 24 — БЦЖ терапия, у 40 — ВХТ, ВХТ + БЦЖ — у 4 человек. Для БЦЖ — терапии применялся препарат «Имурон» в дозе 100 мг, 1 раз в неделю, 6-8 недель; для ВХТ — доксорубин, разовая доза 50 мг, курсовая доза 400 мг, ритм введения — 1 раз в неделю. Интраоперационная адьювантная терапия проводилась в виде однократной интраоперационной инстилляцией доксорубина 50 мг. Медиана наблюдения составила 37 мес. Рецидив был выявлен у 37 (29%) больных, прогрессия у 12 (9%) пациентов: по степени G — у 8, по степени T у 10, по T и G — у 4. Больные были разделены на группы в зависимости от:

- 1) степени дифференцировки опухоли;
- 2) метода оперативного лечения;
- 3) мультифокальности процесса;
- 4) размера солитарной опухоли;
- 5) проведения адьювантной терапии.

В каждой группе были определены и изучены:

- 1) частота рецидивов;
- 2) частота прогрессии;
- 3) 3-х летняя безрецидивная выживаемость.

Статистический анализ проводился с помощью программы Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp.) с модулем расчета доверительных интервалов «CI» (автор Rob Herbert) и Primer of Biostatistics 4.03 (автор S. A. Glantz). Для оценки качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для всех равнений ошибка первого рода (а) устанавливалась равной 0,1. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (р) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера.

## Результаты

Как видно из таблицы, из всех изучавшихся параметров опухолевого процесса, только степень дифференцировки опухоли достоверно влияла на частоту рецидивирования (39% в группе G<sub>2</sub>, против 21% в группе G<sub>1</sub>,  $p < 0,05$ ) и 3-х летнюю безрецидивную выживаемость больных (80% в группе G<sub>1</sub>, против 60% в группе G<sub>2</sub>,  $p < 0,05$ ). Частота рецидивов была в 1,3 раза выше в группе больных с мультифокальным процессом (32%, против 24% в группе больных с солитарной опухолью,  $p > 0,3$ ), в 1,16 раза выше при наличии солитарной опухоли >30 мм (29%, против 25% в группе больных с солитарной опухолью <30 мм,  $p > 0,9$ ) и в 1,7 раза выше при отсутствии адьювантного лечения (35%, против 21% в группе больных по-

лучивших АТ,  $p > 0,1$ ), однако достоверных различий между группами получено не было. Частота прогрессии была выше в 1,7 раза в группе больных с G<sub>2</sub> степенью дифференцировки опухоли (12%, против 7% в группе с G<sub>1</sub>,  $p > 0,5$ ) и в 1,7 раза выше в группе больных, подвергнутых открытой резекции (12%, против 7% в группе больных, подвергнутых ТУР,  $p > 0,1$ ), однако различия также были статистически не достоверны.

Далее мы решили детально проанализировать выживаемость в группах больных с различной степенью дифференцировки опухоли. Как видно из рисунка, в группе больных G<sub>1</sub> безрецидивная выживаемость составила: 1 — год — 88% (стандартная ошибка = 0,036; 95% доверительный интервал = 0,809-0,950), 2 года — 85% (стандартная ошибка = 0,039; 95% доверительный интервал = 0,780-0,931), 3 — года — 80% (стандартная ошибка = 0,044; 95% доверительный интервал = 0,708-0,882); в группе больных G<sub>2</sub>: 1 год — 73% (стандартная ошибка = 0,064; 95% доверительный интервал = 0,603-0,855), 2 года — 63% (стандартная ошибка = 0,070; 95% доверительный интервал = 0,488-0,762), 3 года — 60% (стандартная ошибка = 0,071; 95% доверительный интервал = 0,466-0,743). При сравнении с группой G<sub>2</sub>, показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости был достоверно выше в группе G<sub>1</sub> ( $p = 0,034$ ).

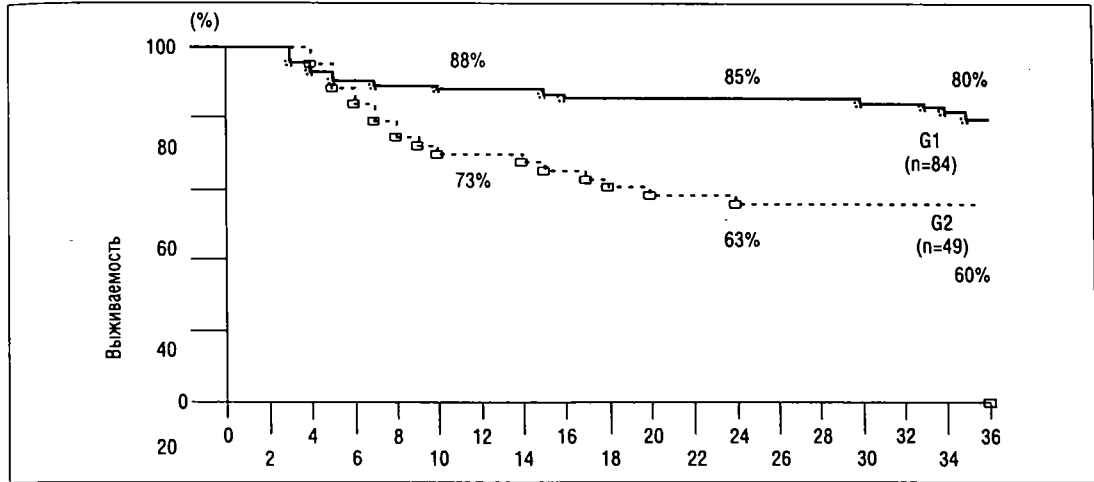
При сравнении влияния адьювантного лечения на 3-х летнюю безрецидивную выживаемость достоверных различий получено не было ( $z = 0,829$ ,  $P = 0,407$ ). После интраоперационной ВХТ рецидив развился у 4 из 15 (26%). После проведения интраоперационной и пос-

Таблица Анализ течения поверхностного рака мочевого пузыря промежуточной прогностической группы в зависимости от клинико-морфологических характеристик и методов первичного лечения

Клинико-морфологические характеристики		n	Частота рецидивов		Прогрессия		3-лет. безрецидивная выживаемость (RFS)	
			абс. (%)	p	абс. (%)	P	%	p
Grade	I	84	18 (21)	0,042	6 (7)	0,507	80	0,034
	II	49	19 (39)		6 (12)		60	
Мультифокальность	солитар.	75	18 (24)	0,356	7 (9)	0,871	74	0,907
	мультиф.	58	19 (32)		5 (9)		72	
Размер опухоли	<3см.	51	13 (25)	0,955	3 (6)	0,921	75	0,838
	>3см.	24	7 (29)		2 (8)		75	
Метод лечения	ТУР	56	15 (29)	0,975	6 (12)	0,195	78	0,180
	открытая резекция	77	22 (28)		6 (7)		68	
АТ	да	58	12 (21)	0,127	5 (9)	0,909	78	0,506
	нет	75	25 (35)		7 (9)		68	

Примечание. АТ-адьювантная терапия

Рисунок 3-летняя безрецидивная выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub>



Примечание.  $U1=-6,497$ , стандартная ошибка=2,831,  $z=-2,295$ ,  $p=0,022$ . С поправкой Йейтса  $z=2,118$ ,  $p=0,034$ .

леоперационной ВХТ у 10 из 22 (45%), при этом у 5 (22%) отмечалась прогрессия заболевания (видимо, в данном случае ВХТ не оказывала влияние на опухолевый процесс). После БЦЖ — терапии рецидив выявлен у 1 из 24 (4%). Не было получено достоверных различий в выживаемости больных в зависимости от количества опухолей, размера, локализации опухоли и метода оперативного лечения ( $p>0,1$ ).

## Выводы

1. На частоту рецидивирования после оперативного лечения и 3-х летнюю безрецидивную выживаемость больных поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска из всех изучавшихся параметров достоверно влияла только степень дифференцировки опухоли;

2. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия, проведенная больным поверхностным раком мочевого пузыря промежуточной группы риска, в целом результатов лечения не улучшила;

3. Частота рецидивов после оперативного лечения по поводу поверхностного рака мочевого пузыря у больных промежуточной группы риска оказалась достоверно меньше в случаях проведения адьювантной БЦЖ-терапии, которую в этих случаях, видимо и следует предпочесть.

## Литература

- Soloway MS, Sofer M, Vaidya A: Contemporary management of stage T<sub>1</sub> transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2002; 167(4): 1573-83.
- И. Г. Русаков, А. А. Быстров. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практическая онкология. 4: 4; 2003.
- Б. П. Матвеев, К. М. Фигурин, О. Б. Карякин. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001 г.
- Lamm D. L. et al. Semin urology 1992; 10: 39-44.
- Honey NM, Ahmed S, Flannagan MJ et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983; 130: 1083-1086.
- Malkowicz SB. Intravesical therapy for superficial bladder cancer. Semin Urol Oncol 2000; 4: 280-288.
- Broders A. C. Epithelioma of genito-urinary organs. Ann.Surg. 1922; 175: 574.
- Jewett H.J., Strong G.H. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis. J.Urol. 1946; 55: 366.
- Mori Y., Arima M., Shimada K. et al. Treatment of 300 patients with bladder cancer. Hinyokika Kiyo. 1991; 37 (10): 1235-1241.
- Malkowicz SB. Intravesical therapy for superficial bladder cancer. Semin Urol Oncol 2000; 4: 280-288.
- Cookson M. S., Herr H. W., Zhang Z. F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol 1997; 158: 62-67.
- Allard P., Bernard P., Fradet Y. et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer. Europ. Urol. 1998; 8.1: 692-698.
- Bouffieux C. H., Kurth K. H., Bono A. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 EORTC randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus longterm treatment. J. Urol. 1995; 153: 934-941.
- Cookson M.S. et al. Environ Health Perspect.-1993.-Vol.101.(Suppl.5).-P.111-113;71-79. [15]
- European Association of Urology. Guidelines. 2006; 1-17.
- Koga H., Kuroiwa K., Yamagushi A. et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol 2004; 171(1): 153-7.
- Sekine H., Fukui I., Yamada T. et al. Intravesical Mitomycin C and Doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder: a longer follow-up result. J Urol 1994; 151(1): 27-45.