

Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии

А.И. Ролевич, Л.В. Мириленко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Александр Игоревич Ролевич alexander.rolevich@gmail.com

Для разработки прогностической классификации рака мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) ретроспективно были проанализированы результаты наблюдения за пациентами с первичным или рецидивным РМПБМИ, лечеными с использованием трансуретральной резекции (ТУР) с рестадирующей ТУР или без или внутривезикулярной терапии в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2004 по 2012 гг. В исследование включен 921 пациент. В мультивариантном анализе независимыми предикторами развития рецидива были частота рецидивирования, число опухолей, размер образования, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, передней стенки, дна и простатической части уретры; предикторами прогрессирования — возраст, частота рецидивирования, размер опухоли, степень дифференцировки и локализация в области треугольника и простатической части уретры. Все пациенты были разделены на 4 группы: благоприятного, промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогноза. Скорректированные показатели С-индексов для разработанных классификаций риска рецидивирования и прогрессирования составили 0,635 и 0,740 соответственно, что было существенно выше, чем С-индексы для таблиц Европейской организации по исследованию и лечению рака.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря без мышечной инвазии, рецидив, прогрессирование, прогностическая классификация

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-119-130

Assessment of recurrence and progression risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer

A.I. Rolevich, L.V. Mirilenko

State Institution N.N. Alexandrov National Cancer Centre; Lesnoy Village, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

A retrospective analysis of monitoring of patients with primary or recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) treated with transurethral resection (TUR) with or without restaging TUR or intravesical therapy in State Institution N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in 2004–2012 was performed with an objective to develop a prognostic classification for NMIBC. The analysis included 921 patients. In the multivariate analysis independent predictors of recurrence were recurrence rate, number of tumors, tumor size, grade, and tumor location in the trigone, anterior wall, dome, and prostatic urethra; predictors of progression were age, recurrence rate, tumor size, grade, and tumor location in the trigone and prostatic urethra. The patients were divided into 4 groups with low, intermediate, high and very high risk. Corrected C-index values for the developed classifications of recurrence and progression risks were 0.635 and 0.740 respectively, which were significantly higher than C-indices for the European Organization for Research and Treatment of Cancer tables.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, recurrence, progression, prognostic classification

Введение

Рак мочевого пузыря без мышечной инвазии (РМПБМИ) является наиболее частой формой рака мочевого пузыря, достигая 55–80 % всех впервые выявленных случаев данной патологии [1]. Несмотря на относительно благоприятный прогноз при этом заболевании, до 70 % таких опухолей рецидивируют и 15–30 % прогрессируют в мышечно-инвазивный рак после радикального лечения [2]. Для профилактики рецидивов и прогрессирования РМПБМИ используют ряд подходов, включающих внутривезикулярные инстилляции химиопрепаратов или вакцины бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ) [3]. Основные условия для опре-

деления показаний для этих воздействий — оценка риска рецидивирования и прогрессирования в каждом случае и назначение адъювантной терапии при высоком риске [4].

Для оценки ближайшего и отдаленного риска развития рецидива и прогрессирования был предложен ряд инструментов, включающих широко известную классификацию Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, EORTC) [5] и схему Испанской группы по онкологической урологии (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico, CUETO) [6], ставших стан-

дартными методами оценки прогноза пациентов с РМПБМИ после макроскопически полной трансуретральной резекции (ТУР) [4]. Тем не менее ряд исследований показал недостаточные дискриминационные характеристики данных классификаций [7, 8], включая работу, проведенную на базе нашего центра [9], что делает их рутинное использование в практике недостаточно эффективным.

Цель исследования – разработка прогностической классификации РМПБМИ на пациентах, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра с использованием органосохраняющей тактики.

Материалы и методы

Пациенты. Для разработки классификации использовали ретроспективную базу данных, содержащую все случаи лечения пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ с использованием ТУР в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра в период с 2004 по 2013 г. Из анализа были исключены все случаи нерадикального лечения, выполнения цистэктомии или нестандартного лечения (фотодинамическая терапия). Также исключались пациенты с наличием подтвержденной мышечной инвазии, в том числе в анамнезе, отсутствием гистологической верификации или непереходно-клеточным морфологическим типом опухоли, а также с синхронными или предшествующими лечению опухолями верхних мочевых путей. Кроме этого, были исключены все случаи карциномы *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS) без сопутствующих папиллярных опухолей, случаи без доступных данных о наблюдении или с длительностью наблюдения < 12 мес после ТУР. Всего в соответствии с вышеперечисленными критериями отобрано 1140 случаев лечения у 921 пациента. Для окончательного анализа из 372 случаев неоднократного лечения у 153 пациентов случайным образом отобрано по 1 случаю на каждого пациента, в результате чего в базе данных остался 921 случай. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Лечение и наблюдение. Всем пациентам проводили стандартное лечение, которое начинали с выполнения макроскопически полной ТУР [4]. У 173 (19 %) пациентов вмешательство осуществлялось под контролем фотодинамической диагностики (ФДД) и включало предоперационную инстилляцию раствора аминолевулиновой кислоты (аламин, НПЦ «ХимФармСинтез» Института биоорганической химии НАН Беларуси) и дополнительное проведение цистоскопии в синем свете для выявления субклинических опухолей в мочевом пузыре (см. табл. 1). У 160 (17 %) пациентов выполнена однократная инстиляция раствора 50 мг доксорубина в течение 6 ч после ТУР. Решение о выполнении вышеуказанных мероприятий принималось в ходе проведения рандомизированного

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемой когорте
Table 1. Patient data for the analysed cohort

Показатель Feature	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex: женский female мужской male	195 (21,2) 726 (78,8)
Возраст, лет: Age, years: ≤ 60 61–70 71–80 > 80	300 (32,6) 270 (29,3) 285 (30,9) 66 (7,2)
Частота рецидивирования: Recurrence rate: первичная опухоль primary tumor > 1 рецидива в год > 1 recurrence a year < 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	666 (72,3) 180 (19,5) 75 (8,1)
Мультифокальность: Multifocality: одиночная singular 2–7 8 и более 8 and more	395 (42,9) 407 (44,2) 119 (12,9)
Размер опухоли в наибольшем измерении, см: Tumor size in greatest dimension, cm: < 1 1–3 > 3	94 (10,2) 527 (57,2) 300 (32,6)
Категория pT: pT category: Tа T1	384 (41,7) 537 (58,3)
Наличие сопутствующей CIS: Coexisting CIS: нет no да yes	912 (99,0) 9 (1,0)
Степень злокачественности: Grade: G ₁ G ₂ G ₃	588 (63,8) 282 (30,6) 51 (5,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Feature	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Дополнительные воздействия: Additional interventions:	
ФДД PDD	173 (18,8)
ранняя однократная инстилляция single early instillation	160 (17,4)
внутрипузырная терапия intravesical therapy	192 (20,9)
БЦЖ BCG	184 (20,0)
химиотерапия chemotherapy	8 (0,9)
повторная ТУР repeated TUR	82 (8,9)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: CIS – карцинома in situ; ФДД – фотодинамическая диагностика; БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена; ТУР – трансуретральная резекция.
Note. Here and in tables 2, 3: CIS – carcinoma in situ; PDD – photodynamic diagnosis; BCG – Bacillus Calmette–Guérin; TUR – transurethral resection.

исследования на базе нашего учреждения или лечащим врачом/хирургом.

Некоторым пациентам (8,9 %) по решению лечащего врача с учетом клинических и патоморфологических данных через 2–6 нед после первичной выполняли повторную ТУР, которая включала резекцию остаточных опухолей (при их наличии) и ререзекцию зоны предыдущей ТУР. При обнаружении мышечно-инвазивной опухоли таких пациентов исключали из последующего анализа, а выявление неинвазивного рака нами не трактовалось как рецидив и не учитывалось.

Курс адьювантной внутрипузырной иммунотерапии и химиотерапии был проведен 184 (20 %) и 8 (1 %) пациентам соответственно. Иммунотерапия в подавляющем большинстве случаев включала 6-недельный курс БЦЖ (имурон, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) без поддерживающих инстилляций.

Наблюдение за пациентами выполняли с использованием цистоскопии или ультразвукового исследования в основном по месту жительства. В исследование включали только тех пациентов, в медицинской документации которых имелись данные о состоянии мочевого пузыря или у которых получены сведения об обследовании по месту жительства или осуществлена контрольная цистоскопия после активного вызова в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

За рецидив принимали появление гистологически верифицированной опухоли в мочевом пузыре или

простатической части уретры. Прогрессирование устанавливали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре или простатической части уретры либо появления регионарных или отдаленных метастазов. Пациенты без рецидива или прогрессирования были цензурированы датой последнего контроля. Медиану наблюдения оценивали по методу Каплана–Майера с заменой индикатора статуса пациента на противоположный [10].

Статистический анализ. Анализируемые факторы включали все стандартные критерии из предыдущих публикаций (пол, возраст, частота рецидивирования, число опухолей, их размер в наибольшем измерении, категории T, G, наличие CIS) [5, 6] с добавлением локализации опухоли в соответствии со стандартной диаграммой мочевого пузыря [4]. Количественные переменные (возраст, частота рецидивирования, число и размер опухолей) первоначально включали в мультивариантные модели как непрерывные показатели, при их статистической значимости для поиска оптимальных пороговых значений последние разбивали на много небольших групп (например, по размеру от 0 с шагом 1 см), которые впоследствии объединяли на основании сходных коэффициентов в мультивариантном анализе. Прогностическую роль локализации опухоли первоначально анализировали как наличие или отсутствие поражения той или иной области мочевого пузыря, затем несколько локализаций объединяли на основании сходства величин коэффициентов в мультивариантном анализе.

Прогностическую значимость критериев в отношении рецидивирования и прогрессирования оценивали в моновариантной регрессионной модели Кокса, которую использовали для отбора потенциальных факторов ($p > 0,1$) в мультивариантный анализ. Помимо потенциальных факторов, отобранных в ходе моновариантного анализа, в мультивариантный анализ включали также показатели, характеризующие лечение (ТУР под контролем ФДД, однократная инстилляция доксорубина, внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ или курс внутрипузырной химиотерапии, опыт хирурга).

На основании коэффициентов, полученных в мультивариантном анализе, были установлены числовые весовые коэффициенты (баллы) для всех категорий переменных, статистически значимо влиявших на прогноз как в отношении рецидивирования, так и прогрессирования. В зависимости от суммы баллов для каждого случая все пациенты были распределены на 4 группы: благоприятного, промежуточного, неблагоприятного и крайне неблагоприятного прогноза. Для каждой группы построены графики и рассчитаны показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска рецидивирования и прогрессирования и их 95 % доверительные интервалы (ДИ).

Для оценки дискриминационной точности и внутренней валидации модели вычисляли показатели индексов конкордантности Harrell (С-индекс) с поправкой на «чрезмерный оптимизм», связанный с тестированием модели на когорте, на которой она была разработана [11]. Для этого проводили оценку модели на 150 бутстреп-выборках с вычислением скорректированного С-индекса. Также рассчитывали показатели прогностического индекса разделения (D-индекс), предложенного P. Royston и W. Sauerbrei [12], демонстрирующего, насколько хорошо разделяется вероятность неблагоприятного исхода между наиболее и наименее благоприятными прогностическими группами. Эти показатели сравнили с аналогичными данными, рассчитанными для таблиц EORTC [5], примененных к изучаемому набору данных.

Также были построены и проанализированы решающие графики по методу, описанному A. Vickers и E. Elkin [13], который позволяет оценить и сравнить клинические последствия использования новых диагностических или прогностических тестов. В основе метода лежит предположение о том, что пороговые вероятности заболевания или события, при которых пациент или врач может принимать решение о проведении какого-либо лечения, являются отражением того, как пациент или врач оценивают относительный вред от ложноположительных или ложноотрицательных прогнозов. Эту теоретическую взаимосвязь использовали для получения показателей «чистой пользы» модели, соответствующих различным пороговым вероятностям. Графическое изображение зависимости «чистой пользы» от пороговых вероятностей и является решающим графиком.

Все расчеты проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS версии 21.0 (Armonk, США) и модулей *rms*, *survcomp* [14] и *stdca* [15] свободной программной среды R.

Результаты

Время до развития рецидива. Медиана наблюдения составила 45,8 мес (3,8 года), разброс значений – 12–162 мес (1,0–13,5 года). В течение этого периода рецидивы зарегистрированы у 344 (37,4 %) пациентов. Показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска развития рецидивов для всей когорты составили соответственно 13,3 (95 % ДИ 10,9–15,7 %) и 44,9 % (95 % ДИ 40,8–49,0 %), медиана времени до развития рецидива – 70,9 мес (5,9 года) (95 % ДИ 63,6–78,1 мес).

В моновариантном анализе прогностической значимостью обладали следующие показатели: частота рецидивирования, число опухолей, размер образования в наибольшем измерении, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, передней стенки, дна и простатической части уретры (табл. 2). Эти переменные, а также возраст

и 5 показателей, связанных с лечением, были отображены для включения в мультивариантный анализ. В результате все указанные показатели за исключением возраста и локализации в области дна и простатической части уретры оказались статистически значимо связаны с риском развития рецидива в мультивариантном анализе Кокса (табл. 3).

Оптимальные точки разделения уровней значений количественных переменных были следующие: для возраста – 70 лет, для частоты рецидивирования – первичные опухоли с частотой рецидивирования менее и более 1 раза в год, для количества опухолей – 1 и 10 опухолей и для максимального размера опухоли – 5 см.

На основании величин коэффициентов из мультивариантной модели каждому уровню из 5 значимых показателей присвоен балльный весовой коэффициент (табл. 4). Сложение баллов для каждого признака привело к получению результирующей суммы от 0 до 17 баллов у каждого пациента с ухудшением прогноза при увеличении суммы баллов. Вся когорта больных была разделена на 4 группы с суммой баллов в группе с благоприятным прогнозом 0, с промежуточным – от 1 до 3, неблагоприятным – от 4 до 6 и крайне неблагоприятным – более 6. Кумулятивный риск развития рецидива значимо различался в зависимости от группы риска (рис. 1) и колебался от 5,5 до 32,3 % в течение первого года после ТУР и от 29,4 до 75,0 % в течение 5 лет (табл. 5).

Время до прогрессирования. В ходе наблюдения прогрессирование развилось у 95 (10,3 %) пациентов. Показатели 1- и 5-летнего кумулятивного риска прогрессирования для всей когорты составили 2,4 (95 % ДИ 1,4–3,4 %) и 13,4 % (95 % ДИ 10,5–16,3 %) соответственно.

В моновариантном анализе прогностической значимостью обладали следующие показатели: возраст, частота рецидивирования, число опухолей, категория T, степень дифференцировки и локализация опухоли в области треугольника, задней стенки, дна, шейки и передней стенки (см. табл. 2). В мультивариантном анализе только локализация в области простатической части уретры и треугольника обладали прогностической значимостью и анализировались далее. Таким образом, в мультивариантный анализ были включены вышеуказанные 6 показателей, а также размер опухоли и 3 показателя, связанные с лечением, которые, по оценке исследователей, способны были оказать влияние на конечный результат. После анализа статистически значимыми независимыми факторами прогноза оказались возраст, частота рецидивирования, размер и локализация опухоли, степень дифференцировки (см. табл. 3).

На основании величин коэффициентов из мультивариантной модели каждому уровню из 5 значимых

Таблица 2. Результаты моновариантного анализа в отношении риска рецидивирования и прогрессирования

Table 2. Results of the monovariant analysis in relation to recurrence and progression risks

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Возраст: ≥ 70/< 70, лет Age: ≥ 70/< 70, years	1,21 (0,97–1,50)	0,088	1,92 (1,28–2,89)	0,002
Пол: мужской/женский Sex: male/female	0,92 (0,72–1,18)	0,50	1,25 (0,75–2,09)	0,39
Частота рецидивирования: Recurrence rate:				
первичная опухоль primary tumor	1,00	< 0,001	1,00	0,002
≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year	1,69 (1,33–2,16)	< 0,001	1,88 (1,19–2,96)	0,007
< 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	1,98 (1,40–2,78)	< 0,001	2,38 (1,31–4,30)	0,004
Число опухолей: Number of tumors:				
одиночная single	1,00	< 0,001	1,00	0,001
2–10	1,53 (1,22–1,93)	< 0,001	2,04 (1,29–3,23)	0,002
11 и более 11 or more	2,53 (1,76–3,64)	< 0,001	3,29 (1,66–6,50)	0,001
Размер опухоли: < 5/≥ 5, см Tumor size: < 5/≥ 5, cm	1,62 (1,11–2,36)	0,012	1,9 (0,98–3,68)	0,056
Категория T: T1/Ta T category: T1/Ta	1,20 (0,96–1,49)	0,103	1,74 (1,12–2,70)	0,013
Степень дифференцировки: Differentiation level:				
G ₁	1,00	0,026	1,00	< 0,001
G ₂	1,25 (1,00–1,58)	0,055	2,33 (1,49–3,63)	< 0,001
G ₃	1,61 (1,07–2,43)	0,022	5,98 (3,38–10,6)	< 0,001
Наличие CIS/отсутствие CIS Coexistent CIS/no CIS	0,22 (0,03–1,57)	0,131	0,91 (0,13–6,50)	0,921
Локализация опухоли: Tumor location:				
шейка neck	1,29 (1,00–1,68)	0,053	1,81 (1,15–2,85)	0,01
треугольник trigone	1,43 (1,12–1,83)	0,005	2,19 (1,43–3,37)	< 0,001
устья ostia	0,90 (0,65–1,24)	0,52	1,31 (0,74–2,32)	0,35
задняя стенка posterior wall	1,08 (0,87–1,33)	0,51	1,81 (1,21–2,73)	0,004
боковые стенки lateral walls	0,84 (0,66–1,07)	0,16	0,65 (0,42–1,00)	0,050
дно dome	1,36 (1,08–1,71)	0,010	1,75 (1,15–2,66)	0,009
передняя стенка anterior wall	1,77 (1,39–2,26)	< 0,001	1,73 (1,09–2,74)	0,019
простатическая часть уретры prostatic urethra	1,73 (1,13–2,65)	0,011	2,00 (0,97–4,14)	0,061

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
ТУР с ФДД/без ФДД TUR with PDD/without PDD	0,51 (0,37–0,70)	< 0,001	0,25 (0,11–0,57)	0,001
Хирург: менее опытный/более опытный Surgeon: more experienced/less experienced	1,34 (1,07–1,68)	0,010	1,59 (1,04–2,41)	0,031
Адьювантная БЦЖ/без БЦЖ Adjuvant BCG/without BCG	0,88 (0,66–1,17)	0,38	1,11 (0,68–1,81)	0,688
Однократная инстилляция: да/нет Single instillation: yes/no	0,92 (0,70–1,22)	0,57	0,33 (0,15–0,71)	0,005
Повторная ТУР: да/нет Repeated TUR: yes/no	1,20 (0,83–1,74)	0,33	2,24 (1,27–3,98)	0,006

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа в отношении риска рецидивирования и прогрессирования
Table 3. Results of the multivariate analysis in relation to recurrence and progression risks

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Возраст: ≥ 70/< 70, лет Age: ≥ 70/< 70, years	1,05 (0,83–1,33)	0,68	1,66 (1,06–2,59)	0,026
Частота рецидивирования: Recurrence rate:				
первичная опухоль primary tumor	1,00	< 0,001	1,00	0,008
≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year	1,52 (1,16–2,00)	0,003	1,60 (0,96–2,68)	0,071
< 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	2,02 (1,40–2,91)	< 0,001	2,54 (1,37–4,70)	0,003
Число опухолей: Number of tumors:				
одиночная single	1,00	0,002	1,00	0,28
2–10	1,44 (1,11–1,87)	0,006	1,39 (0,84–2,32)	0,20
11 и более 11 or more	2,06 (1,31–3,11)	0,001	1,83 (0,82–4,09)	0,14
Размер опухоли: < 5/≥ 5, см Tumor size: < 5/≥ 5, cm	2,04 (1,38–3,02)	< 0,001	2,11 (1,05–4,24)	0,036
Категория Т: Т1/Тa T category: T1/Ta	–	–	1,45 (0,89–2,36)	0,13

Фактор прогноза Prognosis factor	Риск рецидивирования Recurrence risk		Риск прогрессирования Progression risk	
	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % доверитель- ный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Степень дифференцировки: Tumor grade:				
G ₁	1,00	0,013	1,00	< 0,001
G ₂	1,26 (0,98–1,61)	0,068	1,63 (1,00–2,64)	0,048
G ₃	1,79 (1,17–2,75)	0,008	6,60 (3,57–12,18)	< 0,001
Локализация опухоли: Tumor location:				
другие локализации other locations	1,0	–	1,0	–
передняя стенка/простатиче- ская часть уретры anterior wall/prostatic urethra	1,51 (1,14–1,98)	0,004	–	–
простатическая часть уретры/ треугольник prostatic urethra/trigone	–	–	1,78 (1,10–2,90)	0,020
ТУР с ФДД/без ФДД TUR with PDD/without PDD	0,51 (0,36–0,71)	< 0,001	0,22 (0,09–0,51)	< 0,001
Хирург: менее опытный/более опытный Surgeon: more experienced/less experienced	1,43 (1,14–1,81)	0,002	1,90 (1,23–2,94)	0,004
Адьювантная БЦЖ/без БЦЖ Adjuvant BCG/without BCG	0,62 (0,46–0,85)	0,003	0,88 (0,52–1,50)	0,64
Однократная инстилляция: да/ нет Single instillation: yes/no	0,82 (0,61–1,10)	0,19	–	–
Повторная ТУР: да/нет Repeated TUR: yes/no	1,06 (0,71–1,58)	0,77	–	–

показателей присвоен балльный весовой коэффициент (см. табл. 4). Сложение баллов по всем признакам равнялось сумме от 0 до 10 у каждого пациента. Вся когорта больных была разделена на 4 группы с суммой баллов в группе с благоприятным прогнозом 0, с промежуточным – 1, неблагоприятным – от 2 до 3 и крайне неблагоприятным – 4 и более. Кумулятивный риск прогрессирования значимо различался в зависимости от группы риска (рис. 2) и колебался от 0,5 до 8,1 % в течение первого года после ТУР и от 2,1 до 38,0 % в течение 5 лет (см. табл. 5).

Сравнение разработанных моделей со стандартными таблицами EORTC. Бутстреп-скорректированный индекс конкордантности для разработанной классификационной схемы распределения риска развития рецидива составил 0,635, что было выше, чем нескорректирован-

ный С-индекс для схемы EORTC (0,609). D-индекс также оказался существенно выше (2,16), чем в стандартной классификации (1,84).

Индекс конкордантности, скорректированный на возможность систематической ошибки, и D-индекс для классификации риска прогрессирования составили 0,740 и 4,580 соответственно, что также было значительно выше, чем нескорректированные С- и D-индексы для схемы EORTC (0,656 и 2,540 соответственно).

Решающие кривые, построенные для расчета вероятности неблагоприятного исхода в течение 5 лет после лечения, продемонстрировали превосходство разработанной классификации по сравнению со стандартными таблицами EORTC при пороговой вероятности выше 0,4 для риска рецидивирования и выше 0,1 для риска прогрессирования (рис. 3).

Таблица 4. Весовые коэффициенты, используемые для расчета риска рецидивирования и прогрессирования

Table 4. Weighted coefficients used for calculation of recurrence and progression risks

Показатель Feature	Весовой коэффициент для расчета риска развития рецидива Weighted coefficient for recurrence risk calculation	Весовой коэффициент для расчета риска прогрессирования Weighted coefficient for progression risk calculation
Возраст, лет: Age, years:		
< 70	—	0
≥ 70	—	1
Частота рецидивирования: Recurrence rate:		
первичная опухоль primary tumor	0	0
≥ 1 рецидива в год ≥ 1 recurrence a year	2	1
< 1 рецидива в год < 1 recurrence a year	4	2
Число опухолей: Number of tumors		
одиночная single	0	—
2–10	2	—
11 и более 11 or more	4	—
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:		
< 5	0	0
≥ 5	4	2
Степень дифференцировки: Differentiation level:		
G ₁	0	0
G ₂	1	1
G ₃	3	4
Локализация опухоли: Tumor location:		
передняя стенка/простатическая часть уретры anterior wall/prostatic urethra	2	—
треугольник/простатическая часть уретры trigone/prostatic urethra	—	1
другие локализации other locations	0	0

Обсуждение

РМПБМИ является заболеванием с крайне гетерогенным прогнозом. Так, частота рецидивирования и прогрессирования может колебаться от 30 до 80 %

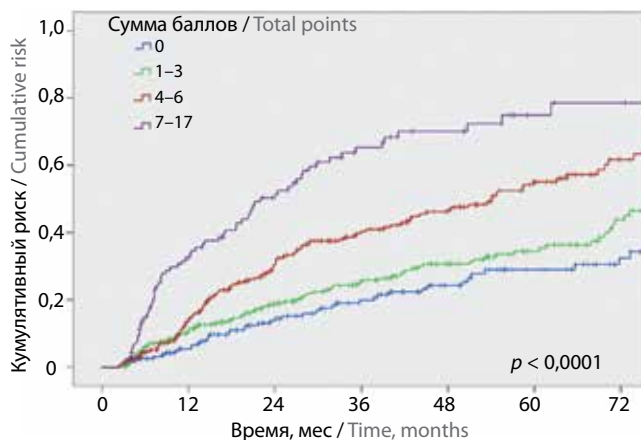


Рис. 1. Кумулятивная частота рецидивов в зависимости от группы риска по разработанной классификации

Fig. 1. Dependence of cumulative recurrence rate on the risk group in accordance with the developed classification

и от 0 до 45 % соответственно, в зависимости от набора факторов риска [5, 16]. Современные взгляды на тактику лечения таких опухолей включают профилактику рецидивирования и прогрессирования при достаточно высоком риске этих событий с использованием внутривезикулярной иммунотерапии БЦЖ, а также с выполнением ранней цистэктомии в случае крайне высокого риска прогрессирования в мышечно-инвазивный рак. С учетом наличия целого ряда клинкоморфологических факторов прогноза при РМПБМИ корректное определение риска неблагоприятного течения заболевания требует использования комплексных прогностических моделей.

В последние годы опубликовано несколько работ, в которых предложен ряд таких моделей, однако наиболее используемой стала классификация, предложенная R.J. Sylvester и соавт., которые оценили результаты лечения у 2596 пациентов с первичным или рецидивным РМПБМИ из 7 протоколов EORTC и разработали балльную систему подсчета риска рецидивирования и прогрессирования, а также таблицы, распределяющие пациентов в зависимости от суммы баллов в определенную группу риска [5]. Система подсчета баллов основывалась на оценке 6 клинических и патоморфологических факторов: стадия опухоли, степень дифференцировки, число опухолей, их наибольший размер, наличие сопутствующей CIS и предыдущая частота рецидивирования опухоли. Скорректированный индекс конкордантности для 1- и 5-летнего риска рецидива по схеме EORTC составил 0,66 и 0,74, для 1- и 5-летнего риска прогрессирования — по 0,75. С учетом небольшого числа пациентов, получавших БЦЖ (7 %) и однократную инстилляцию химиопрепарата (< 10 %), а также отсутствия выполнения повторной ТУР, считающейся сегодня стандартной в определенных случаях, данную работу критиковали многие

Таблица 5. Вероятности рецидивирования и прогрессирования в зависимости от суммы баллов

Table 5. Probabilities of recurrence and progression depending on the total points

Сумма баллов Total points	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Вероятность в течение 1 года, % (95 % доверительный интервал) Probability for 1 year, % (95 % confidence interval)	Вероятность в течение 5 лет, % (95% доверительный интервал) Probability for 5 years, % (95 % confidence interval)
Рецидивирование Recurrence			
0	199 (21,6)	5,5 (2,2–8,8)	29,4 (21,3–37,5)
1–3	325 (35,3)	10,3 (6,9–13,7)	34,4 (27,8–40,9)
4–6	279 (30,3)	13,5 (9,3–17,7)	54,8 (47,3–62,3)
7–17	118 (12,8)	32,3 (23,6–41,0)	75,0 (64,6–85,5)
Прогрессирование Progression			
0	207 (22,5)	0,5 (0–1,5)	2,1 (0–4,4)
1	269 (29,2)	0,8 (0–1,9)	9,1 (4,1–14,2)
2–3	336 (36,5)	2,9 (1,0–4,8)	16,6 (11,3–21,9)
4–10	109 (11,8)	8,1 (2,7–13,5)	38,0 (25,9–50,0)

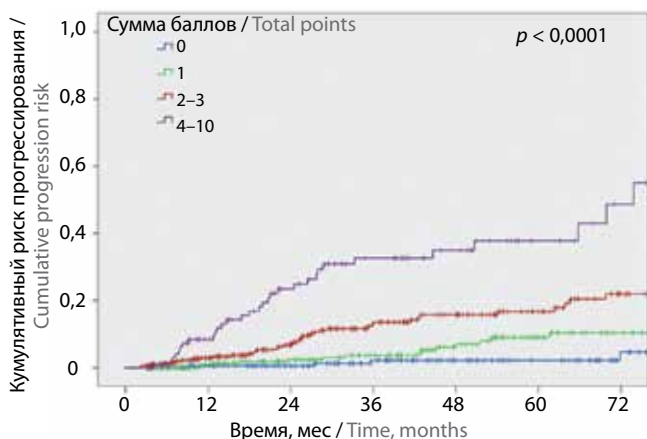


Рис. 2. Кумулятивная частота прогрессирования в зависимости от группы риска по разработанной классификации

Fig. 2. Dependence of cumulative rate of progression on the risk group in accordance with the developed classification

авторы [17]. Тем не менее, предложенная система стала стандартной прогностической схемой, рекомендуемой для практического использования.

Работы по внешней валидации классификации EORTC, выполненные в условиях здравоохранения различных стран, продемонстрировали неудовлетворительные характеристики данной модели. Так, E. Xylinas и соавт. провели калибровку и валидацию таблиц EORTC на мультицентровой когорте из 4689 пациентов с РМПБИ [18] и показали плохую дискриминантную способность модели в предсказании рецидивирования и прогрессирования (C-индексы 0,597 и 0,662 соответственно). Таблицы EORTC переоценивали риск прогрессирования заболевания, особенно у пациентов с неблагоприятным прогнозом, и леченных с использованием БЦЖ. R.J. Lammers

и соавт. оценили результаты лечения 728 пациентов из 3 исследовательских протоколов и показали значительную переоценку риска развития рецидива при использовании таблиц EORTC [19]. M.M. Vedder и соавт. провели мультицентровое исследование по валидации таблиц EORTC и выявили низкую точность схемы в предсказании рецидивирования и приемлемую — в предсказании прогрессирования [20].

В нашем исследовании по внешней валидации таблиц EORTC мы также обнаружили небольшую дискриминационную способность модели, особенно для предсказания риска развития рецидива [9]. Кроме этого, упрощенная схема, основанная на таблицах EORTC, не позволяла разделить группу высокого и промежуточного риска по прогнозу и распределяла только 13 % всей когорты пациентов в группу низкого риска [21]. Последнее представляется существенным недостатком классификации, поскольку большая доля пациентов промежуточного и высокого риска в группах, в которых показано проведение адъювантной внутрипузырной профилактики рецидивирования, создает избыточный объем работы для системы здравоохранения, использующий рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), не обязательно сопровождающийся улучшением результатов лечения.

В нашей классификации использовано наименьшее число факторов прогноза — 5, по сравнению с 6 и 7 факторами в классификациях EORTC [5] и CUETO [6] соответственно, что упрощает ее использование (табл. 6). Кроме того, такие факторы, как категория T и наличие сопутствующей CIS, не играли значимой роли в определении прогноза.

Несмотря на то, что инвазия опухоли в подслизистый слой (категория T1) по сравнению с ее отсутст-

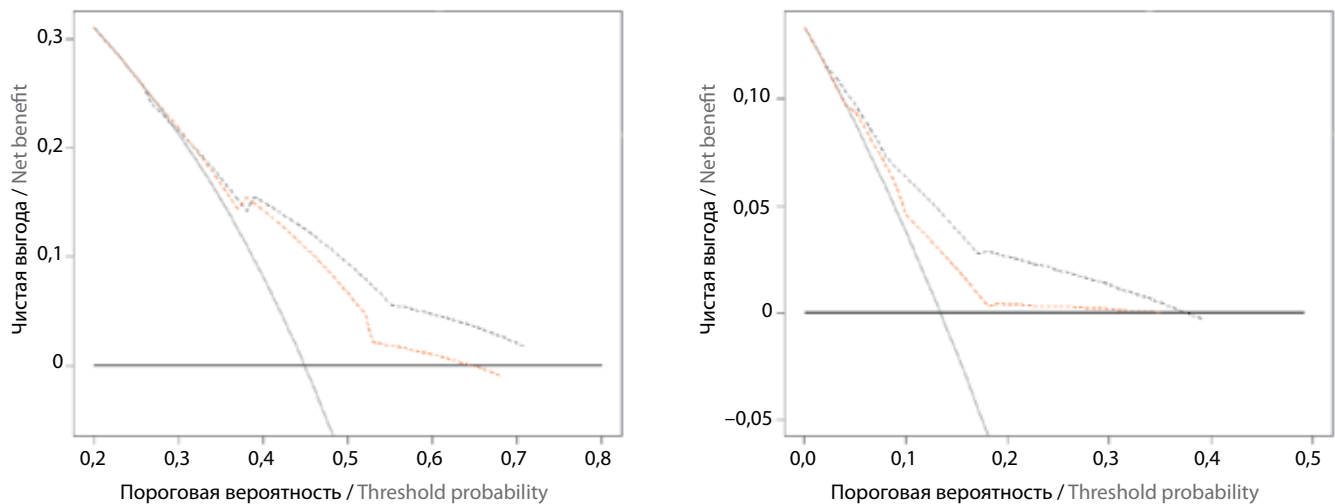


Рис. 3. Решающие графики, демонстрирующие клинические последствия использования тактики проведения лечения (например, адъювантной внутрипузырной терапии) никому (черная сплошная линия), всем пациентам (серая линия), на основании таблиц EORTC (красная пунктирная) или разработанных схем (черная пунктирная) для предсказания риска рецидивирования (а) или прогрессирования (б) в течение 5 лет
Fig. 3. Decision curves demonstrating clinical consequences of choosing treatment approach (for example, adjuvant intravesical therapy) for no one (black solid line), for all patients (grey line), in accordance with the EORTC tables (red dashed line) or the developed charts (black dashed line) for prediction of recurrence (a) or progression (b) in 5 years

Таблица 6. Сравнение используемых прогностических факторов в различных классификациях рака мочевого пузыря без мышечной инвазии и результатов настоящего исследования

Table 6. Comparison of the existing prognostic factors in different classifications of bladder cancer without muscle invasion and the results of this study

Фактор прогноза Prognostic factor	Риск рецидивирования Recurrence risk			Риск прогрессирования Progression risk		
	EORTC	CUETO	Настоящее исследование Current study	EORTC	CUETO	Настоящее исследование Current study
Возраст Age		+			+	+
Пол Sex		+				
Частота рецидивирования Recurrence rate	+	+	+	+	+	+
Число опухолей Number of tumors	+	+	+	+	+	
Размер опухоли Tumor size	+		+	+	+	+
Категория T T category	+	+		+	+	
Степень дифференцировки Differentiation level	+	+	+	+	+	+
Наличие карциномы <i>in situ</i> Carcinoma in situ	+	+		+	+	
Локализация опухоли Tumor location			+			+

вием (категория Ta) считается одним из значимых факторов, влияющих на риск прогрессирования РМПБМИ [22], данный показатель подвержен субъективной интерпретации и низкой межисследовательской воспроизводимости [23, 24]. Так, в нашей работе в результате пересмотра микропрепаратов опытным уроморфологом категория pT1 подтверждена у только 40 % пациентов, у 60 % больных категория pT1 снизилась до pTa. Каппа Коэна для категории T составила всего 0,01 (95 % ДИ –0,01–0,03), что означает отсутствие всякого межисследовательского согласия [25]. Это делает данный показатель недостаточно надежным и чрезвычайно зависящим от интерпретации конкретного морфолога. С учетом того, что в нашей работе морфологическое исследование осуществляли 8–10 морфологов, мы не смогли подтвердить прогностическую значимость данного показателя.

Другая особенность нашей когорты пациентов – низкая частота выявления сопутствующей CIS. Так, в нашем исследовании CIS наблюдали всего у 9 (1,0 %) пациентов по сравнению с 4,4 % в исследовании EORTC и 10,3 % в когорте CUETO. Это, по-видимому, послужило причиной того, что мы не обнаружили прогностической значимости данного фактора.

Третьей отличительной чертой нашего исследования является присутствие локализации опухоли в качестве значимых критериев, влияющих на прогноз. Необходимо отметить, что в исследованиях EORTC и CUETO локализация опухоли не рассматривалась в качестве кандидата на включение в мультивариантный анализ. В то же время в литературе имеется ряд данных, указывающих на потенциальную прогностическую роль этих факторов. Так, в ряде работ было показано, что локализация опухоли в шейке, простатической части уретры и задней стенке мочевого пузыря связана с более низкой выживаемостью [26–28] и частым рецидивированием [29, 30].

Объяснением данных наблюдений могут быть особенности анатомии нижнего сегмента мочевого пузыря, отличающегося более тонким подслизистым

слоем, богатым кровоснабжением и лимфатическим оттоком, что способствует быстрому развитию мышечной инвазии и метастазов [31]. Локализация опухоли в области треугольника и простатической части уретры может быть маркером поражения предстательной железы [32], кроме того, неудобное расположение опухоли (передняя стенка) может представлять трудности для ее эндоскопического удаления.

Дополнительными преимуществами нашего исследования являются использование БЦЖ у значительной доли (20 %) пациентов, применение однократной инстилляции, повторной ТУР, а также ФДД в комбинации с ТУР. Для применимости нашей модели имеет значение то, что всей когорте пациентов лечение и наблюдение проводили в условиях реальной клинической практики, а не клинических испытаний с контролируемыми условиями и нетипичными методами лечения и наблюдения. Существенное отличие от предыдущих исследований – коррекция на качество выполнения ТУР, которое зависело в нашей работе от оперирующего хирурга. Недостатками нашей работы являются ретроспективный характер исследования, проведение его на базе одного центра, использование ультразвукового исследования для контрольного обследования у ряда пациентов, что сопряжено с риском получения ложноотрицательных результатов, и возможное наличие местных особенностей морфологической интерпретации удаленного материала.

Выводы

Разработана прогностическая классификация для пациентов с РМПБМИ, оценивающая вероятность развития рецидивирования и прогрессирования в течение 1 и 5 лет. Классификация превосходит ранее предложенную классификацию EORTC по показателям конкордантности, дискриминации групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом и клиническим последствиям ее применения, рассчитанным по методу определения «чистой пользы».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. PMID: 22877502.
2. van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028. PMID: 19576682.
3. Gontero P., Bohle A., Malmstrom P.U. et al. The role of bacillus Calmette–Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57(3):410–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.023. PMID: 19969411.
4. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. PMID: 23827737.
5. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
6. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients

- treated with bacillus Calmette–Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195–203. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.016. PMID: 19758621.
7. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.
8. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.
9. Ролевич А.И. Внешняя валидизация прогностических схем при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Здравоохранение 2016* (в печати). [Rolevich A.I. External validation of prognostic schedules at the bladder cancer without muscular invasion. *Zdravookhranenie = Healthcare* 2016 (being printed). (In Russ.)].
10. Schemper M., Smith T.L. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343–6. PMID: 8889347.
11. Harrell F.E. Jr, Lee K.L., Mark D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361–87. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4. PMID: 8668867.
12. Royston P., Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med* 2004;23(5):723–48. DOI: 10.1002/sim.1621. PMID: 14981672.
13. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making* 2006;26(6):565–74. DOI: 10.1177/0272989X06295361. PMID: 17099194.
14. Schröder M.S., Culhane A.C., Quackenbush J., Haibe-Kains B. *Survcomp*: an R/Bioconductor package for performance assessment and comparison of survival models. *Bioinformatics* 2011;27(22):3206–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btr511. PMID: 21903630.
15. Vickers A.J., Cronin A.M., Elkin E.B., Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med* 2008;8:53. DOI: 10.1186/1472-6947-8-53. PMID: 19036144.
16. Millán-Rodríguez F., Chéchile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680–4. PMID: 10954628.
17. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E. et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette–Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60(3):423–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.033. PMID: 21621906.
18. Xylinas E., Kent M., Kluth L. et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer* 2013;109(6):1460–6. DOI: 10.1038/bjc.2013.372. PMID: 23982601.
19. Lammers R.J., Palou J., Witjes W.P. et al. Comparison of expected treatment outcomes, obtained using risk models and international guidelines, with observed treatment outcomes in a Dutch cohort of patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical chemotherapy. *BJU Int* 2014;114(2):193–201. DOI: 10.1111/bju.12495. PMID: 24304638.
20. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.
21. Ролевич А.И. Оценка прогностической значимости таблиц EORTC на белорусской популяции пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии. *Онкологический журнал 2016* (в печати). [Rolevich A.I. Assessment of the prognostic value of EORTC tables on the Belorussian population of patients with bladder cancer without muscular invasion. *Onkologicheskij zhurnal = Oncologic Journal* 2016 (being printed). (In Russ.)].
22. Witjes J.A., Kiemeny L.A., Wheelless L.L., Grossman H.B. The value of histopathological prognostic factors in superficial bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol 5(5). Pp. 185–190.
23. Tosoni I., Wägner U., Sauter G. et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000;85:48–53. PMID: 10619945.
24. Mikuz G. The reliability and reproducibility of the different classification of bladder cancer. In book: *Surgical Pathology Update*. Eds. by: S. Hauptmann, M. Dietel, M. Sorbrinho. 2001. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2001. 114 p.
25. Набебина Т.И., Ролевич А.И., Дубровский А.Ч. Межисследовательская воспроизводимость определения морфологических параметров при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии с неблагоприятным прогнозом. *Онкоурология 2016*;(1):21–8. [Nabebina T.I., Rolevich A.I., Dubrovskiy A.Ch. Interobserver reproducibility of pathological variables in patients with high grade non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;(1):21–8. (In Russ.)].
26. Stephenson W.T., Holmes F.F., Noble M.J., Gerald K.B. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990;66(7):1630–5. PMID: 2208014.
27. Segal R., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109(7):1026–30. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10462.x. PMID: 21883838.
28. Vukomanovic I., Colovic V., Soldatovic I., Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2012;29(3):1916–20. DOI: 10.1007/s12032-011-9999-4. PMID: 21656270.
29. Mulders P.F., Meyden A.P., Doesburg W.H. et al. Prognostic factors in pTa–pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994;73(4):403–8. PMID: 8199828.
30. Palou J., Sylvester R.J., Faba O.R. et al. Female gender and carcinoma *in situ* in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette–Guérin. *Eur Urol* 2012;62(1):118–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.029. PMID: 22101115.
31. Svatek R.S., Clinton T.N., Wilson C.A. et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 2014;84(5):1147–51. DOI: 10.1016/j.urology.2014.05.011. PMID: 25174656.
32. Pettus J.A., Al-Ahmadie H., Barocas D.A. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(2):370–5. PMID: 17689003. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.031.