

Характер рецидивирования после органосохраняющего оперативного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Т.А. Свеклина, В.Н. Крупин

Кафедра урологии Нижегородской ГМА Минздрава России

Контакты: Татьяна Александровна Свеклина sveklina@mail.ru

*Изучены частота, характер рецидивирования и показатели выживаемости (общей, онкоспецифической, безрецидивной) после органосохраняющего оперативного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) в стадии T2b–T3a. Выявлено, что онкоспецифическая и безрецидивная выживаемость при наличии полноценной диагностики слизистой мочевого пузыря на до- и интраоперационном этапах и при проведении адъювантной внутрипузырной химиотерапии намного выше, чем при отсутствии данных обследований и комбинированной терапии. Рецидивы РМП, возникающие при отсутствии обследования слизистой мочевого пузыря и адъювантной внутрипузырной химиотерапии, статистически достоверно возникают на другом месте, отличном от зоны операции, стадия рецидива и степень дифференцировки рецидива меньше, чем первоначальной опухоли, что подтверждает наличие очагов рака *in situ*, не выявленных на этапе диагностики.*

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, органосохраняющее оперативное лечение, выживаемость, рецидивирование, рак *in situ*, адъювантная внутрипузырная химиотерапия

The recurrence after organ-saving surgery of patients with muscle-invasive bladder cancer

T.A. Sveklina, V.N. Krupin

Department of Urology Nizhny Novgorod State Medical Academy Nizhny Novgorod

The article represents the study of frequency and nature of the recurrence and survival rate (common, oncology-specific, disease-free) after organ-saving surgery of patients with muscle-invasive bladder cancer stages T2b and T3a. Oncology-specific and disease-free survival rates were much higher if full diagnosis of bladder mucosa, the adjuvant intravesical chemotherapy had been on pre-operative and intra-operative stages than in the absence of these diagnosis and therapy.

*Recurrences of bladder cancer which appeared in the absence of diagnosis and combination therapy, statistically reliably occurred at another location other than the zone of operation, stage of recurrences and degree of differentiation of recurrences were less than the original tumor. This information confirms the existence of foci of cancer *in situ* which have not been identified on the diagnostic stage.*

Key words: the cancer of the urinary bladder, organ-saving surgery, survival rate, recurrence, the cancer *in situ*, adjuvant intravesical chemotherapy

Введение

Причиной выбора цистэктомии при лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) служит большой процент рецидивов РМП (50–90%) после органосохраняющего лечения [1, 2]. Но возникает вопрос об «истинности» данных рецидивов, возможно, это недиагностированный и поэтому не удаленный во время операции рак *in situ* (CIS) мочевого пузыря [3–5]. Имеются сообщения о том, что к моменту постановки диагноза РМП 50–70% больных имеют CIS.

Поэтому с целью воздействия на возможно нераспознанный CIS при лечении поверхностного РМП (согласно EORTC 2004 г.) рекомендовано в первые 6 ч после оперативного удаления опухоли внутрипузырное введение химиопрепарата, приводящее к снижению рецидивов в 20–50% случаев [6–8].

Дополнительные методы визуализации радикальности удаления опухоли во время операции при поверхностном РМП (оптическая когерентная томография,

фотодинамическая диагностика) позволяют снизить частоту рецидивов до 0–8,3% [9–11]. Проводимые исследования по профилактике рецидивов у больных мышечно-инвазивным РМП свидетельствуют также о значительном снижении частоты рецидивов в послеоперационном периоде [9, 12–20].

Таким образом, используя дополнительные методы обследования слизистой оболочки мочевого пузыря на до- и интраоперационном этапах, внутрипузырную адъювантную химиотерапию (ХТ), можно добиться значительного снижения частоты рецидивов при органосохраняющем оперативном лечении мышечно-инвазивного РМП.

Цель исследования — выявить частоту и локализацию рецидивов после органосохраняющего оперативного лечения мышечно-инвазивного РМП.

Материалы и методы

В основе работы лежат результаты лечения 380 больных мышечно-инвазивным РМП стадии T2b–T3a,

которым в период с 1990 по 2008 г. были выполнены органосохраняющие операции (резекции мочевого пузыря и резекции мочевого пузыря с пересадкой устья мочеточника). В 1-ю группу включены больные РМП ($n = 319$), проходившие лечение в урологических отделениях Нижегородской ОКБ им. Н.А. Семашко в период с 1990 по 2003 г. по стандартным методикам (без адьювантной внутрипузырной ХТ). Во 2-ю группу вошли пациенты с РМП ($n = 61$), лечившиеся там же в период с 2003 по 2008 г., проходившие дополнительные обследования слизистой оболочки мочевого пузыря на до- и интраоперационном этапах (цитологическое исследование мочи, оптическая когерентная томография, фотодинамическая диагностика) и получавшие адьювантную внутрипузырную ХТ.

В 1-й группе средний возраст больных составил 62 года, во 2-й — 61 год. У основной массы пациентов диагностирована стадия заболевания T2b — 80,8 и 90 % соответственно по группам; по степени дифференцировки в 1-й группе преобладали больные с G₂ — 58 %, во 2-й группе с G₁ — 48 %. По характеру и выраженности сопутствующих патологий со стороны различных органов и систем группы больных были сопоставимы.

Результаты

У пациентов 1-й группы рецидивы РМП возникли в 40 % случаев, из них в зоне резекции — в 10% случаев. Статистически достоверно выявлено, что при стадии заболевания первоначальной опухоли T2b, степени дифференцировки первоначальной опухоли G₁, G₂, локализации опухоли в зоне первого сегмента (по классификации Поляничко [21]) рецидивы чаще появлялись на другом месте, отличном от зоны первичной операции ($p = 0,0007$). При этом стадия заболевания статистиче-

ски достоверно уменьшалась ($p = 0,000573$), а степень дифференцировки снижалась ($p = 0,05$), что подтверждает наличие нераспознанного очага CIS.

При стадии заболевания первоначальной опухоли T3a рецидивы чаще появлялись в зоне операции, при этом статистически достоверных изменений стадии и степени дифференцировки не происходило, что может быть связано с нерадикально проведенной операцией.

При степени дифференцировки первичного очага G₃, G₄, первоначальной локализации опухоли на боковых стенках мочевого пузыря четких параллелей в месте возникновения рецидива не выявлено.

При анализе рецидивов во 2-й группе, в которой при обследовании пациентов использовали дополнительные методы визуализации состояния слизистой оболочки мочевого пузыря, а также адьювантную внутрипузырную ХТ, рецидивы возникли в 15 % случаев, из них в зоне операции в 2 %. При возникновении рецидива на другом месте достоверно снижалась стадия заболевания, но по степени дифференцировки достоверных закономерностей не выявлено. При появлении рецидива на том же месте достоверных изменений ни стадии заболевания, ни степени дифференцировки не выявлено.

Среди пациентов 2-й группы какой-либо закономерной зависимости в появлении рецидива на том или другом месте, отличном от первоначального очага, не выявлено — ни от стадии заболевания, ни от степени дифференцировки, ни от локализации первичного очага, ни от количества опухолевых образований.

При анализе общей выживаемости пациентов показатели во 2-й группе немного выше, чем в 1-й, но существенной разницы не выявлено. При сравнении показателей онкоспецифической выживаемости во 2-й группе получены лучшие результаты, чем в 1-й группе: 3-летняя выживаемость составила 96,7 и 73,7 %, 5-летняя выживаемость — 93,4 и 60,4 % соответственно. При анализе показателей безрецидивной выживаемости также выявлены лучшие результаты во 2-й группе: 3-летняя выживаемость составила 93,4 и 52,8 %, 5-летняя — 90,1 и 39 % соответственно (см. таблицу).

Обсуждение

В 1-й группе рецидивы возникли у 40 %, во 2-й группе — лишь у 15 % пациентов. При анализе характеристик рецидивов РМП среди пациентов 1-й группы выявлено, что при отсутствии дополнительных методов визуализации очагов CIS и адьювантной ХТ рецидивы чаще возникают в местах, отличных от зон первичного очага, стадия заболевания рецидива при этом меньше и степень дифференцировки рецидива ниже, что может быть связано с наличием не выявленных при первичной диагностике очагов внутриэпителиального РМП. При анализе характеристик рецидивов

Выживаемость пациентов, %

| Выживаемость | 3-летняя | 5-летняя | 10-летняя | 15-летняя |
|--------------------|----------|----------|-----------|-----------|
| Общая: | | | | |
| 1-я группа | 76,0 | 63,2 | 38,0 | 27,45 |
| 2-я группа | 83,6 | 70,49 | — | — |
| Онкоспецифическая: | | | | |
| 1-я группа | 73,7 | 60,4 | 45,35 | 32,0 |
| 2-я группа | 96,7 | 93,4 | — | — |
| Безрецидивная: | | | | |
| 1-я группа | 52,8 | 39,0 | 19,0 | 12,1 |
| 2-я группа | 93,4 | 90,1 | — | — |

среди пациентов 2-й группы каких-либо закономерностей не выявлено.

Показатели общей выживаемости пациентов обеих групп в основном не отличались. Показатели онкоспецифической, безрецидивной выживаемости пациентов 2-й группы оказались значительно выше таковых в 1-й группе, что связано с более точной диагностикой состояния слизистой оболочки мочевого пузыря на до- и интраоперационном этапах, с выявлением очагов CIS, с проведением адьювантной внутрипузырной ХТ.

Выводы

С целью расширения показаний к органосохраняющим операциям при мышечно-инвазивном РМП необходимы дополнительные исследования слизистой оболочки мочевого пузыря на дооперационном этапе для исключения ассоциированного поверхностного РМП (цитологическое исследование мочи, оптическая когерентная томография, фотодинамическая диагностика), проведение адьювантной внутрипузырной ХТ для профилактики развития рецидивов РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против». *Практ онкол* 2003;4(4):252–5.
2. Попов А.М., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. *Рос онкол журн* 2005; (3):49–52.
3. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2009;4:41–6.
4. Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Крупин В.Н. и др. Изменение ультраструктуры и микроциркуляции стенки мочевого пузыря у пациентов с неинвазивными формами рака. *Онкоурология* 2008;4:57–60.
5. Загайнова Е.В., Гладкова Н.Д., Стрельцова О.С., Фельдштейн Ф.И. Эндоскопическая оптическая когерентная томография в диагностике раннего рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2008;3:39–44.
6. Стрельцова О.С. Методы диагностики состояния слизистой оболочки мочевого пузыря: учебное пособие для врачей. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2007.
7. Каприн А.Д., Гармаш С.В., Шестаков А.В. Внутрипузырная химио-терапия и иммунотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря. *Вестн РНЦПР МЗ РФ* 2009;9:11.
8. Ali-El-Dein B., El-Baz M., Aly A.N.M. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumor (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997;158:68–74.
9. Мартов А.Г., Чернышев И.В., Сысоев П.А. и др. Эндоскопические операции при инвазивном раке мочевого пузыря. *Урология* 2005;2:35–9.
10. Стрельцова О.С. Повышение радикальности органосохраняющих операции при раке мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. 2004.
11. Kriegmaer M., Baumgartner R., Knuchel R. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *Urology* 1996;155:105–10.
12. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
13. Colvett K.C. Opportunities with combined modality therapy for selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer. *J Surg Oncol* 1996;63(3):201–8.
14. Dunst J. Organ sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:261–6.
15. Roedel C. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and rouracil. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 52(5):1303–9.
16. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60(1):62–7.
17. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. *Урология* 2002;3:3–5.
18. Попов А.М., Гришин Г.Н., Доникина Е.А., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2005;1:30–5.
19. Arias F. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:373–8.
20. Kachnic L.A. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022–9.
21. Поляничко М.Ф. Диагностика, оперативное и комбинированное лечение опухолей мочевого пузыря. Ростов-на-Дону, 1986.