

Радикальная цистэктомия в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин
ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Кадир Назипович Сафиуллин safiulin@mrrc.obninsk.ru

Приводится анализ данных 34 пациентов с неммышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП), которым выполнена радикальная цистэктомия (РЦЭ). Больные были разделены на 2 группы в зависимости от дооперационного срока: с отсроченной и с ранней РЦЭ. Методами выбора деривации мочи являлись гетеротопический и ортотопический резервуары. Пятилетняя обобщенная безрецидивная выживаемость составила $68,9 \pm 12,6\%$. Различий по количеству рецидивов в группах отсроченной и ранней РЦЭ не выявлено. Своевременно установленные показания к РЦЭ позволяют у большинства пациентов с НМИРМП избежать прогрессирования заболевания и длительное время сохранять хорошее качество жизни.

Ключевые слова: неммышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, послеоперационные осложнения, пиелокаликоэктазия

Radical cystectomy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer

K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

The paper analyzes the data on 34 patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) who have undergone radical cystectomy (RCE). The patients were divided into 2 groups according to the preoperative period: with delayed and early RCE. Heterotopic and orthotopic reservoirs were the methods of choice for urinary derivation. Five-year overall relapse-free survival was $68.9 \pm 12.6\%$. There were differences in the number of relapses in the delayed and early RCE groups. The timely established indications for RCE make it possible to prevent disease progression and to long maintain a good quality of life in the majority of patients with NMIBC.

Key words: non-muscle-invasive bladder cancer, cystectomy, postoperative complications, pyelocaliectasia

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) — стандартный метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП). Основным методом лечения неммышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) является трансуретральная резекция (ТУР) опухоли с адъювантной терапией, однако примерно у 50% больных в течение первых 2 лет развиваются рецидивы и риск прогрессии в мышечно-инвазивную форму рака после 5 лет может достигать от 5 до 30% [1].

По мнению E.C. Skinner, у больных после ТУР опухоли, получающих БЦЖ-терапию, персистирующий или рецидивный РМП T1G₃ и/или карцинома *in situ* (CIS), выявленные через 3 мес наблюдения, должны быть показанием к срочной РЦЭ [2]. Этого мнения придерживаются и многие другие исследователи [2–4].

Вопрос о сроках проведения РЦЭ в настоящее время остается нерешенным. H.W. Herr и P.C. Sogani опубликовали результаты лечения 90 больных НМИРМП группы высокого риска с местным рецидивом, развившимся после проведения иммунотерапии вакциной БЦЖ [5]. РЦЭ в 48 случаях была выполнена в течение 2 лет после начальной БЦЖ-терапии (в среднем через 55 мес — отсроченная РЦЭ). Пятнадцатилетняя опухолеспецифическая выживаемость при ранней РЦЭ

составила 69%, при отсроченной — 26% ($p = 0,003$). Из 32 больных, оперированных в течение 1 года после проведения БЦЖ-терапии, выжили 75% по сравнению с 34% выживших из 58 пациентов, оперированных более чем через 1 год после БЦЖ-терапии ($p = 0,001$).

Выбор РЦЭ в качестве первичного лечения основывается на мультифокальном росте опухоли, размерах опухоли, наличии CIS и переходно-клеточного рака простатической части уретры [6].

Несмотря на то, что процент больных с первичными опухолями Ta, T1 и показания к выполнению РЦЭ при таких заболеваниях не были определены в крупных исследованиях, 10-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигает приблизительно 80% и, таким образом, не отличается от выживаемости больных, подвергшихся ТУР и длительной БЦЖ-терапии [7–10].

В настоящее время в литературе обсуждаются не только методы деривации мочи после РЦЭ, но и нервосберегающий характер операции с удержанием мочи при ортотопической пластике [11–15].

Выполнение РЦЭ сопряжено с достаточно высоким числом осложнений, которое достигает 25–57%, а количество релапаротомий составляет 2,3–17,0% [16].

Европейская ассоциация урологов рекомендует выполнять РЦЭ у пациентов с рецидивами после иммунотерапии по крайней мере через 9 мес [17].

Таким образом, вопрос о сроках проведения РЦЭ в настоящее время остается актуальным. Это связано и с показателями опухолеспецифической выживаемости, которые примерно одинаковы в случаях ранней и отсроченной РЦЭ. РЦЭ при НМИРМП не должна быть отложена до подтверждения инвазии опухоли в мышечный слой [18].

Материалы и методы

Исследование основывается на результатах обследования и лечения 34 больных НМИРМП. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от дооперационного срока: с отсроченной (1-я группа) и с ранней РЦЭ (2-я группа). Большинство больных были мужчины — 27 и только 7 женщин. Основную часть (94,6 %) составили лица в возрасте старше 50 лет, медиана возраста — 56 лет. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Сопутствующие заболевания выявлены у 21 (61,8 %) больного. У всех 34 пациентов был верифицирован уротелиальный рак. Размеры, количество и расположение опухолей в мочевом пузыре определялись по результатам цистоскопии и ультразвукового исследования (УЗИ). Как видно из табл. 1, основную часть составляли пациенты с категорией T1 и T1m. У большинства больных в исследуемой группе градация опухоли была *high grade* и у 97,1 % выявлено множественное поражение мочевого пузыря. Статистически значимым является сравнение по количеству опухолей ($p < 0,008$). В исследование включены пациенты, которые имели промежуточный или неблагоприятный прогноз заболевания. Проведен анализ лечения и наблюдения за пациентами до РЦЭ в 1-й группе. Перед установлением показаний к РЦЭ однократный рецидив заболевания отмечен только у 1 (7,1 %) из 14 больных, остальные 13 (92,9 %) неоднократно подвергались эндоскопическим вмешательствам по поводу одиночного или множественного рецидива и в дальнейшем получали различные виды адъювантной терапии. Временной интервал до РЦЭ составил от 14 до 240 мес, медиана — 36 мес. У 3 (21,4 %) больных до операции выявлена двусторонняя пиелокаликоектазия, связанная с рубцовыми изменениями после многократных ТУР рецидивных образований в зоне устьев мочеточника, у 1 (7,1 %) пациента — односторонний гидронефроз по той же причине. Неоднократные обострения хронического пиелонефрита, требующие стационарного лечения, выявлены у 2 (14,3 %) больных. Ранняя РЦЭ (2-я группа) проводилась пациентам с высокими показателями развития рецидива и прогрессирования. У 19 (95 %) из 20 пациентов установлены стадии T1 и T1m, 13 (65 %) больных имели 2 опухоли и более, *high grade* отмечен у 13 (65 %) пациен-

тов. Опухоли размером более 3 см выявлены у 19 (95 %) пациентов. В этой группе средний срок до операции составил 17 дней.

РЦЭ выполнялась по стандартной методике. Двусторонняя тазовая лимфаденэктомия проводилась всем больным. Методы деривации мочи зависели от локализации опухоли, сопутствующих заболеваний и подраз-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных после РЦЭ

Показатель	1-я группа (n = 14)		2-я группа (n = 20)	
	Число больных	%	Число больных	%
Пол:				
женщины	5	35,7	2	10
мужчины	9	64,3	18	90
Медиана возраста, лет	51	—	56	—
Размер опухоли:				
< 3 см	0	0	1	5
3–5 см	14	100	19	95
Количество опухолей:				
1	5	35,7	7	35
2–7	8	57,2	9	45
> 7	1	7,1	4	20
Категория T:				
Ta	1	7,1	0	0
Ta	0	0	0	0
Tam	1	7,1	0	0
T1	13	92,9	20	100
T1	5	35,7	5	25
T1m	8	57,2	14	70
T1m с сопутствующим CIS	0	0	1	5
Tx	0	0	0	0
Градация опухоли:				
Low grade (G ₁)	6	42,9	4	20
Intermediate grade (G ₂)	2	14,2	3	15
High grade (G ₃)	6	42,9	13	65

делялись на ортотопическую и гетеротопическую пластику. В 1-й группе ортотопическая пластика выполнена 4 (28,%) больным, гетеротопическая пластика проведена 10 (71,4%) пациентам. Во 2-й группе ортотопическое отведение мочи выполнено 8 (40%) больным, а 12 (60%) проведена гетеротопическая пластика. При гетеротопической пластике большинству пациентов проводилась операция Бриккера.

Результаты и обсуждение

Для объективной оценки результатов лечения использовали в большинстве случаев УЗИ, магнитно-резонансную томографию. Анализ результатов оперативного лечения в группе с отсроченной РЦЭ показал, что после операции односторонняя пиелокаликоектазия развилась у 1 (7,1%) больного после гетеротопической пластики. В этой же группе через 3 мес после ортотопической пластики у 1 (7,1%) пациента выявлена умеренная двусторонняя пиелокаликоектазия, однако через 6 мес у него обнаружена только односторонняя эктазия в верхних мочевых путях. Во 2-й группе односторонняя эктазия слева в мочеточнике после ортотопического отведения мочи отмечена у 1 (5%) пациента без клинического проявления. Число релапаротомий после РЦЭ, по данным литературы, составляет 2,3–17,0% [16]. В нашем исследовании случаев релапаротомии, связанных с различными послеоперационными осложнениями, не выявлено. Через 3 мес после отсроченной РЦЭ 1 (7,1%) больному была проведена реконструктивная операция на уростоме. Один (7,1%) пациент в группе отсроченной РЦЭ и 1 (5%) в группе ранней РЦЭ в различные сроки наблюдения умерли от прогрессирования заболевания. Прогрессирование среди оставшихся под наблюдением отмечено у 1 (7,1%) больного в 1-й группе и 1 (5%) — во 2-й группе. После ранней РЦЭ через 6 лет наблюдения 1 (5%) пациент выбыл из наблюдения и 1 (5%) скончался от рака другой локализации. Таким образом, рецидивы после РЦЭ наблюдались в обеих группах сум-

Таблица 2. Выживаемость больных после РЦЭ

Срок после РЦЭ, лет	Общая, %	Скорректированная, %	БРВ, %
1	100	100	97,0 ± 2,9
2	92,2 ± 5,3	96,0 ± 3,8	92,9 ± 4,8
3	86,7 ± 7,1	90,4 ± 6,4	79,6 ± 9,6
4	86,7 ± 7,1	90,4 ± 6,4	79,6 ± 9,6
5	86,7 ± 7,1	90,4 ± 6,4	68,9 ± 12,6

марно в 4 случаях, что составило 11,8% от общего числа исследуемых.

Обобщенный анализ выживаемости больных за период наблюдения 60 мес с интервалом 3 мес после РЦЭ у пациентов НМИРМП представлен в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что начиная с 36 мес наблюдения показатели общей выживаемости не изменились и составили 86,7 ± 7,1%. БРВ в сроки 36 и 48 мес наблюдения оставалась неизменной и составила 79,6 ± 9,6%. В период наблюдения 60 мес и более 28 (82,4%) из 34 пациентов были живы без признаков рецидивирования и прогрессирования заболевания.

Заключение

На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод: по количеству рецидивов заболевания статистически значимого различия в группах отсроченной и ранней РЦЭ не выявлено. Вид деривации мочи не сказывался на количестве ранних и поздних послеоперационных осложнений. Своевременное установление показаний к оперативному лечению у пациентов с НМИРМП позволило добиться у 68,9 ± 12,6% больных БРВ в течение 60 мес при хорошем качестве жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfister G., Chautard D., Devonec M. et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of French multicenter study. J Urol 2003;169:936–7.
2. Skinner E.C. The best treatment for high-grade T1 bladder cancer is cystectomy. Urol Oncol 2007;25:523–5.
3. Herr H.W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol 2003;169:1706–8.
4. Martinez-Pineiro J.A., Martinez-Pineiro L., Solsona E. et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against the recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 2005;174:1242–7.
5. Herr H.W., Sogani P.C. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001;166(4):1296–9.
6. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002;41(2):105–12.
7. Hautmann R.E., Gschwend J.E., de Petroni R.C. et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol 2006;176(2):486–92.
8. Margel D., Tal R., Golan S. et al. Long-term follow-up of patients with stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by bacille Calmette-Guerin immunotherapy // Urology. 2007.V.69(1).P.78–82.

9. Pansadoro V., Emiliozzi P., de Paula F. et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* 2002;59(2):227–31.
10. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients *J Clin Oncol* 2001; 19(3):666–75.
11. Botto H., Sebe P., Molinie V. et al. Prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initials results for selected patients. *BJU Int* 2004; 94:1021–5.
12. Hautmann R.E., Botto H., Studer U.E. How to obtain good results with orthotopic bladder substitution: the 10 commandments. *Eur Urol Suppl* 2009; 8(9):712–7.
13. Hautmann R.E., Stein J.P. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. *Urol Clin North Am* 2005;32:177–85.
14. Hekal I.A., El-Bahnasawy M.S., Mosbah A. et al. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. *Eur Urol* 2009;55:275–83.
15. Kessler T.M., Burkhard F.C., Studer U.E. Clinical indications and outcomes with nerve sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005; 32:165–75.
16. Konety B.R., Allareddy V., Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006;68:58–64.
17. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов. М., 2011.
18. Dalbagni G. Expert's comments. Re: Thalmann G.N., Markwalder R., Shahin O. et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *Eur Urol* 2007; 51(3):854–55.