УДК 616.62-006.6-08-059 DOI: 10.26641/2307-5279.24.3.2020.213463

ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА М'ЯЗОВО-ІНВАЗИВНИЙ РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

С.О. Возіанов [1], В.С. Сакало [1], З.В. Гацерелія [2], В.В. Мрачковський [2], А.В. Сакало [1], Ю.Ю. Куранов [2], А.В. Кондратенко [2], П.М. Салій [2], Я.В. Левчишин [2], Б.М. Навроцький [2]

[1] ДУ «Інститут урології НАМН України»
[2] КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

Вступ. Рак сечового міхура (РСМ) посідає 9-те місце в структурі онкологічної захворюваності у світі і 2-й серед усіх онкоурологічних захворювань. У 30% випадків вперше виявленого РСМ визначається інвазія в м'язовий шар. Лікувальні опції є дискутабельними та відзначаються значною варіабельністю, яка включає трансуретральну резекцію сечового міхура, радикальну або парціальну цистектомію, неоад'ювантну, ад'ювантну хіміотерапію та/або променеву терапію [NCCN guidelines, 2019]. Радикальна цистектомія з тазовою лімфаденектомією є золотим стандартом у лікуванні м'язово-інвазивного РСМ [1]. Незадоволеність результатами цистектомії, соціальна дезадаптація, низька якість життя, наявність супутньої патології і відмова пацієнтів від запропонованої цистектомії, роблять актуальним вивчення комбінацій різних методів лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура (МІРСМ). Протягом останнього десятиліття з'являється все більше публікацій стосовно парціальної цистектомії (резекції сечового міхура) як можливої альтернативи радикальній цистектомії з кращими показниками якості життя та нижчим рівнем ускладнень [2]. Частота парціальної цистектомії залишається стабільною протягом останнього десятиліття – в межах від 7 до 10% усіх виконаних оперативних втручань у США за даними досліджень Національного канцер-реєстру (National Cancer Database). Важливо зазначити, що використання лише одного з вищеназваних методів лікування в якості монотерапії має гірші онкологічні результати.

Мета дослідження: покращити безпосередні та віддалені онкологічні результати лікування у хворих на м'язово-інвазивний РСМ шляхом обґрунтування показань до вибору органозберігаючих оперативних втручань з ад'ювантною хіміопроменевою терапією.

Матеріали та методи дослідження. Протягом 2008–2019 рр. в Київському міському клінічному онкологічному центрі, який є базою ДУ «Інститут урології НАМН України» було виконано 254 відкриті парціальні цистектомії. У всіх випадках діагноз було встановлено за результатами УЗД, КТ або МРТ, ТУР біопсії пухлин сечового міхура з метою верифікації діагнозу та визначення розповсюдженості пухлинного процесу. У подальшому був проведений ретроспективний аналіз історій хвороби 120 пацієнтів. Згідно з TNM-класифікацією розподіл пацієнтів був наступним: T_{2a}–T_{2b} – 72 (60%), T_{3a}–T_{3b} – 43 (35,8%), T_{4a}–T_{4b} – 5 (4,2%). У всіх пацієнтів морфологічно було підтверджено уротеліальну карциному різного ступеня диференціювання пухлини. За ступенем диференціювання пухлини розподілялись: з високим ступенем (G1) – 2 (1,6%), помірним (G2) – 46 (38,3%), низьким (G3) – 72 (60,1%). Була виконана радикальна цистектомія з ілеоцистонеопластикою 42 (13,3%) пацієнтам (група I). Парціальна цистектомія з ад'ювантною променевою терапією (СВД від 45 до 70 Гр, при разовій дозі 1,8–2,0 Гр) виконана у 41 (49,2%) пацієнта (група II). У 37 (37,5%) хворих провели парціальну цистектомію з ад'ювантною хіміотерапією (за схемою: 70–100 мг/м^2 цисплатину – в перший день, 1000 мг/м^2 гемцитабіну – в 1,8 та 15 днів). Цикли повторювали кожний 21 день (група III). У I групі всім пацієнтам була виконана тазова лімфаденектомія. У пацієнтів II і III груп, яким була виконана парціальна цистектомія, у 23 (49,9%) – проведена тазова лімфаденектомія з метою стадіювання захворювання та визначення показань для проведення ад'ювантної хіміопроменевої терапії. З них у 9 випадках було виявлено метастатичне ураження тазових лімфовузлів.

Результати та їх обговорення. Співвідношення чоловіків і жінок становило 5:2. Середній вік пацієнтів був 72 роки (від 45 до 80 років). Загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG: 0 балів – 53 (44,2%), 1 бал – 62 (51,7%), 2 бали – 5 (4,2%) хворих. Розміри пухлинного

ураження були від 15 до 70 мм (в середньому – 36±12,5 мм. Попереднє хірургічне лікування ТУР сечового міхура було проведено 86 (71,7%) хворим. Позитивний край резекції, лімфоваскулярна інвазія, метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів, ступінь диференціювання пухлини, глибина інвазії (pT) були критеріями для проведення ад'ювантної хіміопроменевої терапії. При оцінці онкологічних результатів дотримувались рекомендацій Європейської асоціації урологів для пацієнтів із МІРСМ після органозберігаючого комплексного лікування [2019]. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою методу Каплана-Мейера. Післяопераційні ускладнення були класифіковані згідно з Клавієн-Діндо. Загальна виживаність в групі хворих після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміопроменевою терапією була суттєво вищою (p=0,003) порівняно з пацієнтами з цистектомією. Середня тривалість спостереження складала 5,7 років.

Післяопераційну якість життя оцінювали за специфікою EORTC (Європейська організація дослідження та лікування раку) QLQ-C30. Слід відзначити, що всі групи пацієнтів, які отримували органозберігаюче лікування, продемонстрували достатньо високий рівень психоемоційного стану, задовільне сечовипускання та збережену еректильну функцію, особливо в групі пацієнтів віком до 52 років після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією. У подальшому пацієнтам проводили цистоскопію та цитологію сечі через 3 місяці після парціальної цистектомії, кожні 3 місяці до 2 років, потім кожні 6 місяців до 5 років, а в подальшому – щорічно, дотримуючись вказівок ЄАУ щодо МІРСМ з високим ризиком рецидивів та прогресування хвороби.

У процесі ретроспективного вивчення 120 історій хвороби пацієнтів на МІРСМ після радикальної цистектомії з ілеоцистонеопластикою, парціальної цистектомії з тазовою лімфаденектомією та ад'ювантною променевою або хіміотерапією було досягнуто 5-річної загальної виживаності у 50%; 53%; 68% пацієнтів відповідно. Канцерспецифічна виживаність складала 56%; 54%; 66% відповідно. Безрецидивна виживаність була 60%; 36%; 38% хворих відповідно (табл.1).

Радикальна цистектомія дозволяє досягнути місцевої ремісії захворювання у 50–70% хворих. Однак таке лікування контролює перебіг захворювання не більше, ніж у 50% хворих. Прогресування захворювання було пов'язане з місцевим рецидивом або розвитком віддалених метастазів, не виявлених на момент первинного встановлення діагнозу. У групі радикальної цистектомії у 14 хворих було тільки спостереження, у 5 (11,9%) пацієнтів виник локальний рецидив, віддалені метастази були виявлені у 16 (38,1%) хворих, а комбінація місцевих рецидивів та віддалених метастазів – у 7 (16,7%) пацієнтів. Тактика лікування при прогресуванні після радикальної цистектомії передбачала використання системної паліативної поліхіміотерапії і/або променевої терапії.

Із 41 хворого, яким провели парціальну цистектомію з ад'ювантною променевою терапією, у 25 (59,5%) була тактика тільки спостереження. 10 (23,8%) хворим, у яких виявили неінвазивний локальний рецидив, провели ТУР сечового міхура та внутрішньоміхурову хіміотерапію (мітоміцин С 40 мг) або системну хіміотерапію. Із 7 (16,66%) пацієнтів, у яких виявлений м'язово-інвазивний локальний рецидив, у 6 (14,29%) виконали рятувальну цистектомію, один хворий – відмовився від подальшого лікування. Віддалені метастази не спостерігали.

У групі пацієнтів після парціальної цистектомії з ад'ювантною хіміотерапією у 19 (51,3%) не було виявлено рецидивів і всі вони живуть зі збереженням сечового міхура. У 6 (16,2%) хворих виявлено поверхневий локальний рецидив, яким проводили тільки ТУР сечового міхура. У 5 (13,51%) хворих був виявлений рецидив м'язово-інвазивного раку, які перенесли рятувальну цистектомію з ад'ювантною поліхіміотерапією. У 7 хворих виявлені метастази в регіонарні та віддалені лімфовузли. Всі вони отримували хіміопроменеве лікування.

У групі з комбінованим лікуванням хворі мають сечовий міхур з нормальною функціо-

Таблиця 1

3- та 5-річна виживаність хворих на МІРСМ залежно від методів лікування

Параметри	3-річна виживаність			5-річна виживаність		
	Група I, n=42	Група II, n=41	Група III, n=37	Група I, n=42	Група II, n=41	Група III, n=37
Загальна виживаність	72%	66%	80%	50%	53%	68%
Канцерспецифічна виживаність	79%	68%	75%	56%	54%	66%
Безрецидивна виживаність	67%	46%	52%	60%	36%	38%

нальністю органа при відсутності відтермінованої токсичності після хіміотерапії.

Застосування ад'ювантної хіміопроменевої терапії сприяє підвищенню загальної та канцерспецифічної виживаності. Результати лікування хворих, які перенесли органозберігаюче комплексне лікування порівняно з пацієнтами після радикальної цистектомії показало, що у першому випадку частота ускладнень була меншою та якість життя вищою. Досвід свідчить, що органозберігаюче комплексне лікування МІРСМ може забезпечити адекватний контроль над захворюванням і дозволяє досягнути довготривалого збереження сечового міхура, забезпечуючи задовільний соматичний стан та високу якість життя (табл. 1).

На сьогодні відсутній консенсус відносно критеріїв відбору хворих для радикальної або парціальної цистектомії в поєднанні з ад'ювантною хіміо- або променевою терапією [3–5]. Деякі протоколи базуються на можливості органозберігаючого комплексного лікування МІРСМ (NCCN, 2019), що покращує виживаність хворих, їх якість життя і зменшує частоту цистектомій [6, 7]. Однак пухлини, що підлягають органозберігаючій операції, можуть бути більш низької Т стадії. Як правило, такі пухлини мають більш сприятливий прогноз.

У 15–20% хворих на РСМ спостерігають одно- чи двобічний гідронефроз [8, 9], що знижує канцерспецифічну і загальну виживаність хворих [9]. Деякі дослідники розглядають гідронефроз як відносне протипоказання до хіміопроменевої терапії [10, 11].

Гідронефроз можна розглядати як незалежний прогностичний фактор безрецидивного виживання як у хворих після цистектомії, так і після парціальної цистектомії РСМ [12]. Хворі з гідронефрозом, як правило, мають більш високий ризик екстравезикальної стадії хвороби, з розповсюдженням на тазові лімфовузли. Таким хворим показано хіміопроменеве лікування, що дає позитивний ефект у 50% випадків [13, 14]. Комбінація гемцитабіну з цисплатином (GC) показала ефективність і не погіршувала ниркову недостатність. Однак при наявності хронічної ниркової недостатності можна використовувати комбінацію гемцитабіну з карбоплатином. На нашу думку, гідронефроз не повинен розглядатись як протипоказання до виконання парціальної цистектомії у хворих на РСМ.

Серед інших факторів, які розглядають як можливі причини відмови від органозберігаючих втручань, є мультифокальність пухлини і присутність Ca in situ (CIS), що підвищує ризик локального рецидиву [14]. На сьогодні відсутні рандомізовані дослідження відносно виявлення CIS за межами пухлини у хворих на МІРСМ і доцільності ад'ювантної ХТ після парціальної цистектомії [15].

Уротеліальний рак може виникати в дивертикулі сечового міхура. Такі пухлини мають деякі особливості, які включають труднощі діагностики у випадку вузької шийки дивертикула. Відсутність м'язового шару в стінці дивертикула ускладнюють визначення патологічної стадії хвороби. Хворі з інтрадивертикулярним РСМ вважаються не зовсім вдалими кандидатами для органозберігаючої тактики лікування [15]. Ретельна візуалізація слизової сечового міхура гнучким цистоскопом є ефективним способом виявлення рецидивів після органозберігаючих хірургічних втручань з ад'ювантною хіміо- або променевою терапією.

Висновок

Основними потенційними перевагами органозберігаючих втручань (ТУР, парціальна цистектомія) в комбінації з ад'ювантною поліхіміотерапією і/або променевою терапією є покращення якості життя хворих при задовільних безпосередніх і віддалених онкологічних результатах.

Список літератури

1. Muscle-invasive and Metastatic Bladder-Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona. EAU Guidelines Office, Arnhem. The Netherlands. 2019.

2. Fahmy O., Khairul-Asri M.G., Schubert T. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Oncological Long-Term Outcomes After Trimodality Therapy and Radical Cystectomy With or Without Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Oncol*. 2018. Vol. 36, No. 2. P. 43–53.

3. Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J.A. et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur. Urol*. 2014. Vol. 66. P. 120–137.

4. Ma B., Li H., Zhang C., Yang K. et al. Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2013. Vol. 39. P. 1150–1156. Doi: 10.1016/j.ejso.2013.04.006.

5. Capitanio U., Isbarn H., Shariat S.H. et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. *Urology*. 2009. Vol. 74. P. 858–864.

6. Knoedler J., Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr. Opin. Urol*. 2015. Vol. 25. P. 111–115.

7. Knoedler J.J., Boorjian S.A., Kim S.P. et al. Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J. Urol*. 2012. Vol. 188. P. 1115–1119.

8. Smaldone M.C., Jacobs B.L., Smaldone A.M., Hrebinko R.L. Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology*. 2008. Vol. 72. P. 613–616.

9. Rudel C., Weiss C., Sauer R. Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin. Radiat. Oncol*. 2005. Vol. 15. P. 28–35.

10. Chiang Y., Cheng J.C., Huang C.Y. et al. A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *J Formos Med Assoc*. 2017. Vol. 116. P. 689–696.

11. Leibovici D., Kassouf W., Pisters L.L. et al. NCCN Guidelines 2019: Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology*. 2007. Vol. 70, No. 3. P. 473–476.

12. Mohamed H.A., Salem M.A., Elnaggar M.S. et al. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother*. 2018. Vol. 22, No. 3. P. 236–240. Doi: 10.1016/j.canrad.2017.09.013.

13.Giacalone N.,Shipley W.U.,Clayman R.H. et al.Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience *Eur Urol*. 2017. Vol. 71, No. 6. P. 952–960. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

14. Holzbeitrlein J.M., Lopez-Corona E., Bochner B.H. et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J. Urol*. 2004. Vol. 172. P. 878–881.

15. Rudel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20, No. 14. P. 3061–3071.

References

1. Muscle-invasive and Metastatic Bladder-Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona. EAU Guidelines Office, Arnhem. (2019). The Netherlands.

2. Fahmy, O., Khairul-Asri, M.G., Schubert, T., et al. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Oncological Long-Term Outcomes After Trimodality Therapy and Radical Cystectomy With or Without Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Urol Oncol., 36, 2,* 43–53.

3. Ploussard, G., Daneshmand, S., Efstathiou, J.A., et al. (2014). Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur. Urol., 66,* 120–137.

4. Ma, B., Li, H., Zhang, C., Yang, K., et al. (2013). Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur. J. Surg. Oncol., 39,* 1150–1156. Doi: 10.1016/j.ejso.2013.04.006.

5. Capitanio, U., Isbarn, H., Shariat, S.H., et al. (2009). Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. *Urology, 74,* 858–864.

6. Knoedler, J., & Frank, I. (2015). Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr. Opin. Urol., 25,* 111–115.

7. Knoedler, J.J., Boorjian, S.A., Kim, S.P., et al. (2012). Does partial cystectomy compromise oncologic outcomes for patients with bladder cancer compared to radical cystectomy? A matched case-control analysis. *J. Urol., 188,* 1115–1119.

8. Smaldone, M.C., Jacobs, B.L., Smaldone, A.M., & Hrebinko, R.L. (2008). Long-term results of selective partial cystectomy for invasive urothelial bladder carcinoma. *Urology, 72,* 613–616.

9. Rudel, C., Weiss, C., & Sauer, R. (2005). Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. *Semin. Radiat. Oncol., 15,* 28–35.

10. Chiang, Y., Cheng, J.C., Huang, C.Y., et al. (2017). A role of multimodality bladder-preserving therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer plus hydronephrosis with or without pelvic nodal involvement. *J Formos Med Assoc., 116,* 689–696.

11. Leibovici, D., Kassouf, W., Pisters, L.L., et al. (2007). NCCN Guidelines 2019: Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology, 70, 3,* 473–476.

12. Mohamed, H.A., Salem, M.A., Elnaggar, M.S., et al. (2018). Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother., 22, 3,* 236–240. Doi: 10.1016/j.canrad.2017.09.013.

13. Giacalone, N., Shipley, W.U., Clayman, R.H., et al. (2017). Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience *Eur Urol., 71, 6,* 952–960. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.020.

14. Holzbeitrlein, J.M., Lopez-Corona, E., Bochner, B.H., et al. (2004). Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. *J. Urol., 172,* 878–881.

15. Rudel, C., Grabenbauer, G.G., Kuhn, R., et al. (2002). Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer. *J Clin Oncol., 20, 14,* 3061–3071.

Реферат

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

С.А. Возианов, В.С. Сакало,
З.В. Гацерелия, В.В. Мрачковский,
А.В. Сакало, Ю.Ю. Куранов,
А.В. Кондратенко, П.Н. Салий,
Я.В. Левчишин, Б.М. Навроцкий

Цель. Улучшить непосредственные и отдаленные онкологические результаты и качество жизни больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря путем обоснования показаний к выбору органосохраняющих оперативных вмешательств с адъювантной химиолучевой терапией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 120 историй болезни пациентов. 42 пациентам выполнена цистэктомия, 78 – парциальная цистэктомия с адъювантной ХТ или лучевой терапией. Пациенты были распределены на 3 группы. При сравнительном анализе исследуемых групп была проведена оценка онкологических результатов лечения.

Результаты. Пациенты, перенесшие частичную цистэктомию (резекцию мочевого пузыря) с адъювантной химиотерапией, продемонстрировали сравнительно лучшие отдаленные онкологические результаты с другими двумя группами на 15%. Средняя продолжительность наблюдения составляла 6 лет. При оценке онкологических результатов придерживались указаний Европейской ассоциации урологов для пациентов с мышечно-инвазивным раком моче-

Summary

ORGAN-SPARING MULTIMODALITY TREATMENT IN MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

S.O. Vozianov,V.S. Sakalo,
Z.V. Gatserelia, V.V. Mrachkovskyi,
A.V. Sakalo, Yu.Yu. Kuranov,
A.V. Kondratenko, P.M. Salii,
Ya.V. Levchyshyn, B.M. Navrotskyi

Goal. Improving short- and long-term cancer outcomes, quality of life, and reduce complication rate after treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer by justifying the indications for organ-sparing surgery with adjuvant chemotherapy.

Materials and methods. A retrospective analysis of 120 patients who underwent organ-sparing surgery was performed. Patients were divided into 3 groups. In the comparative analysis of the studied groups, the assessment of oncological results, quality of life and postoperative complications

Results. Patients who underwent partial cystectomy of bladder with adjuvant chemotherapy, showed better in comparison to two other groups remote oncological results by 20%. The mean follow-up was 6 years. The evaluation of oncological results was performed due to the guidelines of the European Association of Urology for patients with MIBC after organ-preserving multimodality treatment. Indicators of erectile function and quality of life in the main group were better than in two other groups.

Conclusions. The presented results of the study suggest that organ-preserving treatment with chemo-radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer is an alternative method of treatment.

вого пузыря после органосохраняющего комплексного лечения.

Выводы. Представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в сочетании с химиолучевой терапией является альтернативным методом лечения.

Ключевые слова: органосохраняющее лечение, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, химиолучевая терапия.

Адреса для листування

З.В. Гацерелія
E-mail: zurab2930@gmail.com

Keywords: organ-preserving treatment, muscular-invasive bladder cancer, chemoradiation therapy.

Надійшла 31.07.2020.
Акцептована 02.09.2020.