Радикальна цистектомія в режимі монотерапії в лікуванні хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура

П. Г. Яковлев

Центр урології та онкоурології Клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

Definite total radical resection in treatment of patients, suffering low-differentiated cancer of the bladder

P. G. Yakovlev

Center of Urology and Oncourology of Clinical Hospital "Feofania", Kyiv

Реферат

Мета. Визначити поширеність радикального хірургічного лікування в обсязі радикальної цистектомії в режимі монотерапії та оцінити показники виживаності хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура в залежності від терміну виконання радикальної цистектомії.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано 522 історії хвороби пацієнтів із діагнозом: низькодиференційований рак сечового міхура, серед яких 190 була виконана радикальна цистектомія в період 1998 – 2016 рр. Визначені показники виживаності. За допомогою методу Каплана–Мейєра проведений порівняльний аналіз показників виживаності хворих, яким була виконана радикальна цистектомія, і хворих, яким була виконана рятівна цистектомія.

Результати. Радикальна цистектомія в режимі монотерапії виконана у 24,7% хворих із низькодиференційованим раком сечового міхура або у 67,9% хворих, яким було виконано видалення сечового міхура. Показники загальної 3-, 5- та 10-річної виживаності хворих становили 96, 93 та 45% відповідно. Показники виживаності хворих після органозберігаючого лікування та подальшої рятівної цистектомії з приводу місцевої прогресії раку кращі, ніж хворих, яким проведено лікування в обсязі первинної радикальної цистектомії, проте різниця статистично незначуща ($p=0,286$). Середній термін між органозберігаючим лікуванням та виконанням рятівної цистектомії становив 34 міс.

Висновки. Радикальна цистектомія в режимі монотерапії є поширеним методом лікування м'язово-інвазивного низькодиференційованого раку сечового міхура (виконана у 24,7% від числа усіх хворих) та забезпечує задовільні віддалені результати виживаності як у разі первинного, так і в разі відтермінованого виконання.

Ключові слова: низькодиференційований рак сечового міхура; радикальна цистектомія; виживаність.

Abstract

Objective. To determine the operative volume of surgical treatment in total radical resection of the bladder in autonomous regime and to estimate the survival indices in patients with low-differentiated cancer of the bladder depending on time of conduction of radical total resection of the bladder.

Materials and methods. Retrospectively 522 histories of the diseases were analyzed in the patients with diagnosis of low-differentiated cancer of the bladder, including 190, in whom radical total resection of the bladder was performed in 1998 – 2016 yrs period. The survival indices were determined. Using Kaplan–Meier method, comparative analysis of the survival indices in patients was done, to whom radical total resection or salvage resection of the bladder performed.

Results. Total radical resection of the bladder in autonomous regime was done in 24.7% patients with low-differentiated cancer of the bladder or in 67.9% patients, to whom total resection of the bladder was performed. The indices of total 3-, 5- and 10-yr survival of the patients have constituted 96, 93 and 45%, accordingly. The survival indices in the patients after organ-preserving treatment and further salvage total resection of the bladder for locally progression of cancer were better, than in the patients, to whom the treatment consisted of primary radical total resection of the bladder, but the difference have appeared statistically nonsignificant ($p=0.286$). Average period between conduction of organ-preserving treatment and salvage total resection of the bladder have constituted 34 mo.

Conclusion. Radical total resection of the bladder in autonomous regime constitutes the extended method of treatment of muscularly-invaded low-differentiated cancer of the bladder (performed in 24.7% of all the patients) and guarantees satisfactory late follow-up results while primary or postponed performance.

Keywords: low-differentiated cancer of the bladder; radical total resection of the bladder; survival.

Рак сечового міхура (PCM) належить до поширених злоякісних хвороб чоловічого населення, займає 6-те рангове місце серед причин онкологічної захворюваності та 7-ме рангове місце серед причин онкологічної смертності в Україні [1]. Найагресивніша форма раку – низькодиференційований (G3) PCM у більшості хворих при первинному виявленні представлений м'язово-інвазивною формою, яка згідно із стандартами лікування потребує ви-

конання радикального хірургічного видалення сечового міхура (CM) [2]. Згідно із стандартами лікування м'язово-інвазивного PCM передопераційна поліхіміотерапія на базі цисплатину показана з метою покращення результатів онкологічної виживаності [3 – 4]. Проте не всі хворі отримують таке лікування через токсичність системної хіміотерапії, наявності ниркової недостатності, анемії [5, 6], ризику погіршення результатів лікування внаслідок від-

термінування радикального хірургічного лікування [7,8] або ймовірності неефективності системної хіміотерапії внаслідок резистентності до лікування із застосуванням препаратів платини [9]. Ці факти призводять до того, що певна частина хворих може не отримувати неoad'ювантну поліхіміотерапію [10], а отримати лише хірургічне лікування в режимі монотерапії. Можливість проводити лікування хворим із РСМ та досягати задовільних результатів виживаності була продемонстрована R. E. Hautmann і співавторами [11].

Мета дослідження: визначити поширеність радикального хірургічного лікування в обсязі радикальної цистектомії (РЦЕ) в режимі монотерапії та оцінити результати виживаності хворих із G3 РСМ у залежності від терміну виконання РЦЕ.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 522 історій хвороб пацієнтів із діагнозом: низькодиференційований РСМ, яким була надана спеціалізована хірургічна допомога в період 1998 – 2016 рр. Для характеристики поширеності злоскісного процесу використана клінічна класифікація TNM (7-ме видання, 2010 р.). За допомогою методу Каплана–Мейєра був проведений порівняльний аналіз виживаності хворих із G3 РСМ різних порівнюваних груп. Усім хворим, яким виконана РЦЕ, попередньо виконувалась цистоскопія з біопсією пухлини та гістологічним підтвердженням типу пухлини. Початковою точкою відліку для цілей розрахунку показників виживаності було виконання операції з радикальною метою. Фінальною точкою відліку була дата смерті або останнього візиту до лікаря. Перевірка гіпотези про рівність показників вижива-

ності хворих обох груп проводилась за допомогою статистичного логрангового критерію за рівня значущості 0,05. Результати відмінностей між кривими виживаності вважалися значущими, якщо значення p було менше 0,05.

Результати

Серед 522 хворих із G3 РСМ РЦЕ була виконана 190 (36,4%) хворим. РЦЕ в режимі монотерапії, тобто без періопераційної поліхіміотерапії і променевої терапії, виконана 129 хворим, що становило 67,9% від числа хворих, яким була виконана РЦЕ, і 24,7% від числа усіх хворих із G3 РСМ.

Як можна бачити з даних, наведених у *табл. 1*, більшість хворих із низькодиференційованим РСМ (98,4%) мали м'язово-інвазивну форму хвороби. Майже у половини хворих відмічено II стадію хвороби, тобто органолокалізовану, середній термін спостереження за ними був найбільший, а саме 98 міс.

Первинну РЦЕ як єдиний метод лікування, виконали 100 хворим (1-ша група). Іншим 29 хворим (2-га група) РЦЕ виконана з метою лікування рецидиву РСМ після первинних резекцій (9 хворих) або трансуретральної резекції (ТУР) СМ (20 хворих).

Розподіл хворих 1-ї групи за стадіями та термінами виживаності представлений у *табл. 2*.

У 2-й групі хворих, яким першим етапом була виконана резекція СМ (ТУР або відкрита резекція), а потім рятівна РЦЕ при діагностиці рецидиву раку, ми проаналізували проміжок часу від виконання першої резекції (або ТУР СМ) до видалення СМ. Середній термін між резекцією та рятівною РЦЕ становив $(34,4 \pm 42,5)$ міс (від 2,8 до 195,9 міс). Тобто середній термін виживаності до прогресії раку у хворих із

Таблиця 1. Розподіл хворих, яким виконана лише РЦЕ, за стадіями РСМ та термінами спостереження в залежності від виживаності

Стадія РСМ	Кількість хворих		Виживаність пацієнтів за стадіями		Середній термін дожиття, міс (розподіл)	Середній термін спостереження, міс (розподіл)
	абс.	%	абс.	%		
I	2	1,6	1	50	40,0	158,0
II	59	45,7	15	25,4	41,7 (0,4 – 134,9)	98,2 (21,1 – 146,6)
III	34	26,4	7	20,6	41,6 (0,7 – 267,5)	60,0 (1,8 – 109,0)
IV	34	26,4	–	–	13,0 (0,4 – 67,9)	–
Усього ...	129	100	23	17,8	–	–

Таблиця 2. Виживаність хворих із G3 РСМ, які отримали лікування в обсязі первинної РЦЕ без періопераційної терапії

Стадія РСМ	Кількість хворих		Виживаність пацієнтів за стадіями		Середній термін дожиття, міс (розподіл)	Середній термін спостереження, міс (розподіл)
	абс.	%	абс.	%		
I	1	1	1	100	–	158,0
II	40	40	10	10	39,7 (0,4 – 134,9)	142,6 (54,9 – 146,6)
III	28	28	6	6	24,7 (0,7 – 80,8)	80,9 (26,8 – 109,0)
IV	31	31	–	–	12,5 (0,4 – 67,9)	–
Усього ...	100	100	17	17	–	–

Криві виживаності Каплана–Мейєра хворих 1-ї (первинна РЦЕ) та 2-ї (рятівна цистектомія) груп.

Таблиця 3. Показники загальної виживаності хворих із G3 PSC, оперованих в обсязі РЦЕ без періопераційної терапії

Групи хворих	Показники загальної виживаності, %		
	3-річна	5-річна	10-річна
1-ша (РЦЕ первинна)	96,4	92,8	44,9
2-га (РЦЕ рятівна)	100	100	56,3

G3 PSC, прооперованих в обсязі органозберігаючої хірургії, що потребувало виконання РЦЕ, становив майже 3 роки, а максимальний – більше 16 років. Чи можна вважати цей епізод раку СМ рецидивом? Ймовірно, ні. А розглядати його слід як новий випадок хвороби в СМ у того самого пацієнта, незважаючи на ідентичний гістологічний варіант раку.

Варто зазначити, що середня кількість рецидивів, які передували рятивній цистектомії у 2-й групі, становила $1,47 \pm 0,6$ (від 1 до 4), що відображає практику максимального тривалого збереження СМ у хворих із G3 PSC.

Для оцінки чи впливає термін виконання РЦЕ, первинної (1-ша група) чи рятивної (2-га група), ми визначили показники виживаності хворих, які отримали лікування в обсязі первинної або рятивної РЦЕ, шляхом побудови кривих виживаності Каплана–Мейєра (див. рисунок). Нульова гіпотеза полягала в тому, що криві виживаності хворих обох груп не відрізняються.

Згідно з даними, представленими на рисунку, розраховані показники 3-, 5- та 10-річної виживаності для хворих обох груп. Показники загальної виживаності представлені в табл. 3.

Як можна бачити з кривих виживаності хворих обох груп, представлених на рисунку, та даних, наведених у табл. 3, показники виживаності хворих 2-ї групи, яким виконана рятивна РЦЕ після рецидивів G3 PSC, кращі, ніж показники виживаності хворих, яким виконана первинна РЦЕ як єдиний метод лікування, проте ця відмінність статистично незначуща ($p=0,286$).

Обговорення

Низькодиференційований PSC належить до групи хвороб із невтішним прогнозом через високу схильність до про-

гресування шляхом місцевого рецидивування та метастатичної прогресії при нерадикальності хірургічного лікування [12]. Проведення передопераційної системної терапії для зменшення стадії PSC на доопераційному етапі вважається доцільним, враховуючи наявні відомості про те, що хворі, які досягли регресу пухлини внаслідок передопераційної поліхіміотерапії, мають показники виживаності значно кращі, ніж хворі, яким таке лікування не проводилося [13].

Однак є дані, що зволікання з виконанням РЦЕ більше ніж 12 тижнів від виконання ТУР СМ, навіть якщо проводилася неoad'ювантна поліхіміотерапія, загрожує погіршенням показників виживаності хворих [14]. Дані нашої роботи вказують на протилежне, а саме: термін між виконанням резекції СМ як першого радикального методу лікування до виконання РЦЕ з приводу рецидиву раку становив у середньому 34 міс, і це не погіршувало показників виживаності.

Одна з актуальних проблем лікування м'язово-інвазивного PSC полягає в розбіжності у стадіюванні раку перед операцією та після неї [15 – 17], яка полягає або у зниженні стадії раку, що робить РЦЕ надлишковим методом лікування, або, що частіше спостерігається, у підвищенні стадії раку в бік місцево-поширеної або регіонарно-метастатичної форми [16]. Обидва ці варіанти вимагають призначення післяопераційної системної цитотоксичної терапії [3]. Проте існують дані про те, що РЦЕ може забезпечувати достатньо задовільні показники виживаності хворих із PSC при виконанні операції в режимі монотерапії. Згідно з даними R. E. Nautmann і співавторів [11] у хворих без віддалених метастазів на момент виконання РЦЕ спостерігались достатні показники виживаності, а саме: показники загальної, канцер-специфічної та безрецидивної виживаності через 10 років після РЦЕ становили 44,3, 66,8 та 65,5% відповідно. Дані нашого дослідження вказують на те, що 10-річна виживаність у 1-й групі хворих, яким первинно виконано РЦЕ, ідентична та становить 44,9%.

Згідно з результатами нашого дослідження РЦЕ в режимі монотерапії, тобто без періопераційної поліхіміотерапії або променевої терапії, була виконана 129 хворим із низькодиференційованим PSC, що становило 67,9% від числа хворих, оперованих в обсязі видалення СМ. РЦЕ в режимі монотерапії забезпечила показники загальної виживаності через 3-, 5- та 10 років від початку лікування хворих із низькодиференційованим PSC на рівні 96, 93 та 44,9% відповідно, що є порівнянними з даними світової літератури [11, 18].

Показники виживаності хворих, яким була виконана рятивна РЦЕ, вищі, ніж показники виживаності хворих, яким була виконана первинна РЦЕ, проте різниця статистично незначуща (лонгранжевий тест, $p=0,286$), що є вагомим аргументом на користь максимального збереження власного СМ для пацієнта та, як наслідок, задовільної якості життя, хоча й за рахунок додаткових хірургічних втручань.

Висновки

РЦЕ в режимі монотерапії є поширеним методом лікування хворих із м'язово-інвазивним низькодиферен-

ційованим РСМ (у 24,7% від числа усіх хворих) та забезпечує задовільні віддалені результати виживаності як у разі первинного, так і в разі відтермінованого виконання.

Підтвердження

Фінансування. Фінансування не потребувалось.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Подяка. Автор висловлює вдячність за підтримку у підготовці цієї роботи проф. Валерію Сакалу, лікарям Андрію Кондратенку, Анатолію Сакалу.

References

- Kolesnik OO, editor. Cancer in Ukraine, 2017–2018: morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No 21. [Internet]. Kyiv; 2020. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.
- Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Comprat E, Cowan NC, Gakis G, et al., editors. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2019. ISBN 978–94–92671–07–3. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>.
- Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar;18(3):329–54. doi: 10.6004/jncn.2020.0011. PMID: 32135513.
- Li G, Niu HM, Wu HT, Lei BY, Wang XH, Guo XB, et al. Effect of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with bladder cancer: a meta-analysis. Clin Invest Med. 2017 Apr 26;40(2):E81–E94. doi: 10.25011/cim.v40i2.28199. PMID: 28447581.
- Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, Pretzsch SM, Porten S, Daneshmand S, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. J Urol. 2014 Jan;191(1):40–7. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.061. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23911605; PMCID: PMC4158919.
- Goel S, Sinha RJ, Bhaskar V, Aeron R, Sharma A, Singh V. Role of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: Experience over the last decade. Asian J Urol. 2019 Jul;6(3):222–9. doi: 10.1016/j.ajur.2018.06.006. Epub 2018 Jun 25. PMID: 31297313; PMCID: PMC6595093.
- Audenet F, Sfakianos JP, Waingankar N, Ruel NH, Galsky MD, Yuh BE, et al. A delay ≥ 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. Urol Oncol. 2019 Feb;37(2):116–22. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.11.011. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30509868.
- Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer. 2010 Nov 15;116(22):5235–42. doi: 10.1002/cncr.25310. PMID: 20665490.
- Guancial EA, Kilari D, Xiao GQ, Abu-Farsakh SH, Baran A, Messing EM, et al. Platinum Concentration and Pathologic Response to Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. PLoS One. 2016 May 17;11(5):e0155503. doi: 10.1371/journal.pone.0155503. PMID: 27187160; PMCID: PMC4871463.
- Krabbe LM, Westerman ME, Margulis V, Raj GV, Sagalowsky AI, Courtney K, et al. Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Can J Urol. 2015 Aug;22(4):7865–75. PMID: 26267024.
- Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012 May;61(5):1039–47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22381169.
- Zhong J, Switchenko J, Jegadeesh NK, Cassidy RJ, Gillespie TW, Master V, et al. Comparison of Outcomes in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy Versus Bladder Preservation. Am J Clin Oncol. 2019 Jan;42(1):36–41. doi: 10.1097/COC.0000000000000471. PMID: 29912804; PMCID: PMC6295350.
- Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. Eur Urol. 2014 Feb;65(2):350–7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.049. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23849998.
- Chu AT, Holt SK, Wright JL, Ramos JD, Grivas P, Yu EY, Gore JL. Delays in radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer. 2019 Jun 15;125(12):2011–7. doi: 10.1002/cncr.32048. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30840335.
- McLaughlin S, Shephard J, Wallen E, Maygarden S, Carson CC, Pruthi RS. Comparison of the clinical and pathologic staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Int Braz J Urol. 2007 Jan–Feb;33(1):25–31; discussion 31–2. doi: 10.1590/s1677–55382007000100005. PMID: 17335595.
- Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. Eur Urol. 2007 Jan;51(1):137–49; discussion 149–51. doi: 10.1016/j.eururo.2006.05.021. Epub 2006 Jun 8. PMID: 16793197.
- Wernitz RP, Smith ZL, Packiam VT, Smith N, Steinberg GD. The Impact of Lymphovascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. Eur Urol Focus. 2020 Mar 15;6(2):292–7. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.019. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30297221.
- Bolenz C, Hautmann RE. Operative Therapie des Harnblasenkarzinoms: Fortschritte der letzten 50 Jahre [Surgical treatment of bladder cancer: advances made in the past 50 years]. Aktuelle Urol. 2019 Aug;50(4):366–77. German. doi: 10.1055/a–0884–2792. Epub 2019 May 15. PMID: 31091541.

Надійшла 08.09.2020