

Медицинский  
радиологический  
научный центр РАМН,  
г. Обнинск

# ОРГАНосоХРАННАЯ ТАКТИКА ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: «ЗА» И «ПРОТИВ»

О.Б. Карякин

*Комбинированное органосохранное лечение у больных монофокальным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря может служить альтернативой радикальной цистэктомии. Последующие исследования должны быть направлены на оптимизацию лечебных этапов, внедрение в схемы новых препаратов, изучение факторов прогноза, как на клиническом, так и на молекулярном уровне.*

Стандартным лечением мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Несмотря на длительный безрецидивный период, 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет, в среднем, 50% [9, 20]. Хорошо разработанная хирургическая тактика обеспечивает вполне удовлетворительное качество жизни после таких операций. Хотя отведение мочи или половая дисфункция требуют последующих этапов реабилитации и медицинского лечения для улучшения качества жизни этих больных. Лучевая терапия, трансуретральная резекция позволяют достичь местной ремиссии заболевания только у 20–40% пациентов. Использование комбинации ТУР, химиотерапии и лучевой терапии обеспечивает у правильно отобранных для органосохранного лечения больных выживаемость, сравнимую с таковой после радикальной цистэктомии [1, 3, 15].

Органосохранное лечение может быть предложено пациентам с мышечно-инвазивным раком, у которых отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы. Первоначально выполняется ТУР мочевого пузыря с удалением всех видимых при цистоскопии опухолевых образований. Следующим шагом является индукционная химиолучевая терапия с препаратами платины, которые обладают радиосенсибилизирующим действием. Регрессия опухоли оценивается по данным цистоскопии и ТУР-биопсии. В случае неполной регрессии больному предлагается радикальная цистэктомия. При отсутствии новообразования после ТУР-биопсии (pT0) продолжается консолидирующая химиолучевая терапия.

В результате использования комплексной терапии, включающей ТУР с последующим химиолучевым воздействием, полная регрессия опухоли отмечается у 60–80% больных. W.U. Shipley и соавт. опубликовали данные лечения 190 пациентов, из них у 121 выявлена полная регрессия после индукционной терапии и они продолжили консолидирующее лечение [14]. Ряд других исследователей сообщили о полной регрессии на индукционном этапе у 75–80% больных [12,13].

Одной из наиболее серьезных проблем при проведении органосохранного лечения является рецидив опухоли. Ученые Мичиганского университета [22] проанализировали динамику течения заболевания у 121 больного с полной регрессией. Большинство пациентов не имели рецидива заболевания, в среднем, за период наблюдения 6,7 лет. Из 48 больных с рецидивом у 32 это были поверхностные опухоли. Большинство новообразований (67%) локализовалось на стороне первичного расположения. У 28 из 32 пациентов удалось на первых этапах провести консервативное лечение. В последующем 10 больным выполнена цистэктомия из-за повторного рецидива или инвазии в мышечный слой. Из всей группы с рецидивом (48 человек) 16 выполнена цистэктомия в связи с прорастанием в мышцу мочевого пузыря. Несмотря на это, выживаемость больных была одинакова по сравнению с теми пациентами, которым такая операция проводилась на первоначальном этапе лечения.

Данные, представленные радиотерапевтической онкологической группой (RTOG), демонстрируют, что за период наблюдения 5 лет рецидив с инвазией в мышечные слои отмечен у 15% больных. Раннее выполнение цистэктомии позволяет сохранить хорошую выживаемость у больных с рецидивами после первоначального органосохранного лечения [13,18].

Основным критерием оценки лечения пациентов с онкологическими заболеваниями является выживаемость. Сводные данные по результатам использования органосохранной тактики представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Результаты комбинированной терапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Виды комбинированной терапии	Число больных	Общая 5-летняя выживаемость (%)	Общая 5-летняя выживаемость при отсутствии опухоли в мочевом пузыре (%)	Авторы
ДЛТ + цисплатин	42	52	42	W. Tester et al. [19]
ТУР, ДЛТ + цисплатин	79	52	41	J. Dunst et al. [3]
ТУР, ЦМВ, ДЛТ + цисплатин	91	62 (4 года)	44 (4 года)	W. Tester et al. [18]
ТУР, 5-фторурацил, ДЛТ + цисплатин	120	63	Нет данных	W. Housset et al. [6]
ТУР, ДЛТ + цисплатин или карбоплатин	162 (93 цисплатин, 69 карбоплатин)	55	44	R.Sauer et al. [12]
ТУР + ЦМВ, ДЛТ + цисплатин	123	49	38	W.Shipley et al. [13]
ТУР, ЦМВ, ДЛТ + цисплатин	190	54	45	W. Shipley et al. [14]

Примечание.

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия;

ЦМВ – цисплатин, метотрексат, винбластин.

Как видно из представленных данных, наблюдаемая выживаемость в течение 5 лет составила 49–63%, а с сохраненным мочевым пузырем варьировала от 38% до 45%. В среднем 80% больных сохранили хорошо функционирующий мочевой пузырь без ущерба продолжительности жизни. Полученные результаты вполне сравнимы с данными о выживаемости после радикальной цистэктомии. Выполнение цистэктомии при неполной регрессии после индукционной терапии или рецидиве опухоли не ухудшало выживаемости пациентов. Длительность жизни зависела от стадии заболевания. По данным W.U. Shipley и соавт., наблюдаемая 5- и 10-летняя выживаемость в стадии T2 соответственно составила 62% и 41%, а при распространении опухоли T3–T4a – 47% и 43%. Скорректированная выживаемость при T2 в срок 5- и 10-летнего наблюдения соответственно составила 74% и 66%, а при T3–T4a – 53% и 53%. Эти данные вполне сопоставимы с результатами цистэктомии, опубликованными в литературе по хирургическому лечению инвазивного рака мочевого пузыря [7].

Многие урологи подчеркивают, что после проведения лучевой, химиотерапии или их сочетания функция мочевого пузыря становится неудовлетворительной. В ряде исследований изучалось качество мочеиспускания после органосохранного лечения. Проведенный анализ качества жизни с помощью опросников, а в ряде исследований и определение функциональных параметров, не выявил у большинства пациентов выраженных нарушений. Уменьшение емкости, сморщивание мочевого пузыря отмечено не более чем у 5–7% больных [13,23].

Проведение лучевой терапии на область таза связано с нарушением функции толстой и прямой кишки. Это зависит от объема мишени, режима фракционирования, анатомических особенностей и других факторов. По данным литературы, нарушения со стороны толстой кишки встречаются чаще, чем со стороны прямой кишки и их

частота варьирует от 10% до 32% [3,13,19,23]. Частота повреждения кишечника напрямую связана с качеством проведения лучевой терапии. Сравнение с результатами цистэктомии показало, что после комбинированного химиолучевого лечения частота осложнений со стороны толстой кишки выше и составляет 10–32% против 3–24% после радикальной цистэктомии. Хотя разница этих данных статистически недостоверна.

Важным аспектом качества жизни является сохранение половой функции. Имеются существенные различия в выраженности сексуальных нарушений у мужчин и женщин, так как оценка их затруднена. Большинство женщин предпочитают не отвечать в опросных листах на соответствующие пункты; мужчины, напротив, в большинстве случаев отвечают и оценивают качество половой функции. Сексуальные нарушения отмечаются, как правило, в процессе лечения. По сравнению с лечением больных раком предстательной железы эти изменения менее выражены. По данным литературы, не более 8% пациентов высказывают неудовлетворение их половой функцией. Разница объясняется тем, что используемая интегральная доза для лечения больных раком мочевого пузыря меньше, чем у пациентов с заболеваниями предстательной железы. Кроме того, поля облучения при раке мочевого пузыря не распространяются на область пещеристых тел. Данные, представленные шведскими и итальянскими исследователями, показывают, что 25–38% больных вполне удовлетворены половой функцией после органосохранной терапии, тогда как после цистэктомии всего лишь 8–13% больных не отмечали выраженных нарушений [16,17].

В настоящее время интенсивно изучается роль неоадьювантной химиотерапии в органосохранном лечении больных раком мочевого пузыря. Сведения в литературе по этому вопросу противоречивы. Одним из недостатков метода считается потеря времени при проведении

Таблица 2

Сравнительная оценка результатов цистэктомии и органосохранного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря (%)

Параметры	Радикальная цистэктомия	Органосохранное лечение
Выживаемость (5 лет):		
Т2	63–70	62
Т3–Т4а	19–53	47
Частота рецидива	10–15	15–20
Качество жизни:		
а) ухудшение функции мочевого пузыря	10–15	5–7
б) сексуальные нарушения	77–92	62–75
в) нарушение функции толстой кишки	3–24	10–32

химиотерапии в случае нечувствительности опухоли к лекарственному лечению. В этот период пациенту может быть проведено радикальное лечение и больше вероятности избавиться от злокачественного новообразования. Продолжающиеся исследования в настоящее время и в будущем должны определить роль этого метода в органосохранном лечении.

Большинство протоколов изучают комбинации, различные стратегии комплексной терапии, основанные на разнообразных сочетаниях радиосенсибилизирующих препаратов, режимах и дозах фракционирования, последовательности лечебных этапов и т.д.

В табл. 2 приведены сравнительные результаты цистэктомии и органосохранной тактики у больных инвазивным раком мочевого пузыря. Основными параметрами служат оценки продолжительности и качества жизни. Следует еще раз подчеркнуть, что критерии отбора больных для этих видов лечения отличаются. Тем не менее существенных различий по изучаемым показателям не выявлено.

В данной работе автор не берет на себя смелость расставить все точки над «i», так как до сегодняшнего дня это является предметом многочисленных исследований. Как показывают приведенные данные, при правильном отборе больных можно достичь примерно одинаковых результатов.

Исследования ближайшего будущего должны опираться на молекулярные механизмы патогенеза рака мочевого пузыря. В настоящее время уже определенным образом изучена роль ряда биомаркеров в прогнозе и оценке эффективности лечения больных этой патологией.

Гиперэкспрессия p53 и его накопление в ядрах клетки рака мочевого пузыря коррелирует с высоким риском прогрессирования опухоли и повышением смертности, связанной с онкологическим заболеванием [4,11]. Интересные данные были получены учеными Университета Южной Калифорнии по накоплению p53 и прогнозу заболевания. Ретроспективно изучены клинико-морфологические данные 88 пациентов. У больных с гиперэкспрессией p53, которым не проводилась адьювантная хи-

миотерапия, относительный риск смерти составил 2,6 ( $p = 0,005$ ). В то же время при нормальном содержании p53 относительный риск был равен 1,0 ( $p = 0,94$ ).

Выявлено, что ген ретинобластомы (pRB) определяется в большинстве опухолей мочевого пузыря [2,21]. Отсутствие его или гиперэкспрессия говорят о прогрессировании заболевания и о снижении общей выживаемости. Наличие обоих нарушений p53 и pRB является плохим прогностическим фактором и 5-летняя выживаемость у этих пациентов не превышает 16%, в случае отсутствия таких нарушений 71% больных переживают этот период наблюдения.

Настоящие исследования позволяют надеяться, что биомаркеры могут предсказывать чувствительность опухоли к химиолучевому лечению и помочь в выборе органосохранной тактики. Это позволит отбирать больных для органосохранного лечения не только с помощью клинических данных, но и с учетом молекулярной характеристики опухоли. Данные, представленные С. Rodel и соавт. [10], показывают, что полная регрессия опухоли чаще встречается у пациентов с высоким индексом апоптоза и высоким индексом пролиферации, определяемым с помощью Ki-67. С другой стороны, такие маркеры, как Bcl-2 и p53, не могут использоваться в качестве теста предполагаемой регрессии опухоли [10].

Таким образом, комбинированное органосохранное лечение у больных монофокальным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря может служить альтернативой радикальной цистэктомии. При выборе органосохранного лечения или радикальной операции с пациентом должны быть обсуждены все «за» и «против». Крайне важным является наличие высококвалифицированной команды урологов, онкологов, радиологов, постоянно участвующих в лечении пациента. Последующие исследования должны быть направлены на оптимизацию лечебных этапов, внедрение в схемы новых препаратов, изучение факторов прогноза, как на клиническом, так и на молекулярном уровне.

## Литература

1. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология/ Под ред. Б.П.Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 197-406.
2. Cote RJ., Dunn M.D., Chatterjee S.J. et al. Elevated and absent pRB expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53 // Cancer Res. – 1998. – Vol.58. – P.1090.

3. *Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al.* An organ sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.30 – P.261-266.
4. *Esrig D, Elmajian D, Grosben S. et al.* Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol.331. – P.1259-1264.
5. *Housset M, Maulard C, Chretien Y. et al.* Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: A prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P.2150-2157.
6. *Housset M. et al.* Concomitant 5-fluoracil cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.16. – P.319.
7. *Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM. et al.* Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P.1022-1029.
8. *Michaelson D, Zietman A.* Invasive bladder cancer: The role of bladder-preserving therapy // *ASCO.* – 2003. – pp.457-465.
9. *Pagano F, Bassi P, Galetti T.P. et al.* Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification // *J. Urol.* – 1991. – Vol.145. – P.45-50.
10. *Rodel C, Grabenbauer G.G., Rodel F. et al.* Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: Possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol.46. – P.1213-1221.
11. *Sarkis A.S., Bajorin D.F., Reuter V.E. et al.* Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.1384-1390.
12. *Sauer R, Birkenbake S, Kubn R. et al.* Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 40. – P.121-127.
13. *Shipley W.U., Winter KA, Kaufman DS. et al.* Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03 // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P.3576-3583.
14. *Shipley W.U., Kaufman DS, Heney NM. et al.* An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy // *J. Urol.* – 1999. – Vol.162. – P.445-451.
15. *Shipley W.U., Kaufman DS, Zebr E. et al.* Long-term outcome of patients treated for muscle-invasive bladder cancer by tri-modality therapy // *Urology.* – 2002. – Vol.60. – P.62-68.
16. *Talcott JA, Clark JA, Stark P.C. et al.* Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: A survey of patients previously treated // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P.494-499.
17. *Talcott JA, Reiker P. and Propert KJ.* Patient reported incontinence and impotence after nerve-sparing radical retro-pubic prostatectomy // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1997. – Vol. 89. – P.1117-1123.
18. *Tester W, Caplan R, Heaney J. et al.* Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802 // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.119-126.
19. *Tester W, Porter A, Asbell S. et al.* Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol.25. – P.783-790.
20. *Waebre H, Ous S, Klevmark B. et al.* A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72. – P.3044-3051.
21. *Xu H.J., Cairns P., Hu S.X. et al.* Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlated with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression // *Int. J. Cancer.* – 1993. – Vol.53. – P.781.
22. *Zietman AL, Grocela J, Zebr E. et al.* Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: Management and consequences of Ta, T1, and Tis recurrence within the retained bladder // *Urology.* – 2001. – Vol. 58. – P.380-385.
23. *Zietman AL, Sacco D.E., Skowronski U.E. et al.* Organ conservation as an alternative to radical cystectomy for invasive bladder cancer: Urodynamic and quality of life evaluation of patients treated by trimodality therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003 (in press).

Поступила в редакцию 14.11.2003 г.