

# Періопераційна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні хворих на низькодиференційований рак сечового міхура

П.Г. Яковлев

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Поліхіміотерапія (ПХТ) – метод лікування хворих на м'язово-інвазивний рак, який переважно представлений низько-диференційованими формами раку, в неoad'ювантному або ад'ювантному режимі з метою лікування або запобігання метастатичного поширення раку.

**Мета дослідження:** визначення місця періопераційної ПХТ в алгоритмі комплексного лікування хворих на низько-диференційований рак сечового міхура (НДРСМ) та її вплив на показники виживаності.

**Матеріали та методи.** Ретроспективно проведено аналіз історій хвороб 522 пацієнтів з НДРСМ, які були проліковані з 1998 до 2016 рр. За допомогою статистичного методу Каплана-Майєра здійснено порівняльний аналіз виживаності хворих на НДРСМ, яким проводили та не проводили періопераційну ПХТ як елемент комплексного лікування.

**Результати.** Періопераційна ПХТ була призначена 97 (18,6%) хворим, серед них передопераційна ПХТ – лише 4 (0,8%) хворим. Тільки серед хворих стадії IV НДРСМ були виявлені достовірні відмінності в бік кращих показників виживаності при проведенні післяопераційної ПХТ на відміну від хворих, яким ПХТ не проводили ( $p=0,004$ ), з показниками 5-річної виживаності 18% проти 4% у відповідних групах. При лікуванні хворих стадій I, II та III статистично достовірних відмінностей у показниках виживаності виявлено не було. Найвищі середні показники виживаності хворих, які отримали ПХТ, виявлені у пацієнтів, пролікованих в обсязі рятівної цистектомії при невдачі органозберігаючого лікування (68 міс). Показники виживаності хворих після ТУР, резекції, РЦЕ подібні (37–43 міс) та статистично не відрізняються. Найгірші показники виживаності були у хворих, які не отримали хірургічного лікування, а були проліковані в обсязі ПХТ з ДПТ (9 міс).

**Заключення.** Післяопераційна хіміотерапія достовірно покращувала виживаність хворих на НДРСМ у стадії IV після хірургічного лікування, 5-річна виживаність 18% проти 4%. Найкращі середні показники виживаності (68 міс) продемонстровані в групі хворих після рятівної цистектомії.

**Ключові слова:** низько-диференційований рак сечового міхура, хірургічне лікування, хіміотерапія, виживаність.

## Perioperative chemotherapy in the complex treatment of patients with high-grade bladder cancer

P.G. Yakovlev

Chemotherapy (CT) is a method of treating patients with muscle-invasive bladder cancer, most of which present as high-grade cancer, in neoadjuvant or adjuvant setting, to treat or prevent metastatic cancer.

**The objective:** to determine the place of perioperative PCT in the algorithm of complex treatment of patients with high-grade bladder cancer (HGBC) and its influence on survival rates.

**Materials and methods.** We performed retrospective analysis of medical histories of 522 patients with HGBC, who were treated in 1998-2016. Using the Kaplan-Meier statistical method, we did a comparative analysis of the survival of HGBC patients who did and did not undergo perioperative CT as part of a comprehensive treatment.

**Results.** Perioperative CT was performed in 97 (18.6%) patients, including neoadjuvant CT in only 4 (0.8%) patients. Only among stage IV HGBC patients the adjuvant CT demonstrated significant differences towards better survival compared to patients without CT ( $p=0.004$ ), with a 5-year survival rate of 18% vs. 4% in relevant groups. In the treatment of patients with stages I, II and III, no statistically significant differences in survival rates were found. The highest average survival rates of patients receiving PCT were found in patients treated with salvage cystectomy (68 months). Survival of patients after TUR, resection, RCE were similar (37-43 months) and do not differ statistically. The worst survival rates were in patients who did not receive surgical treatment and were treated with CT and radiotherapy only (9 months).

**Conclusions.** Postoperative chemotherapy significantly improved the survival of Stage IV HGBC patients after surgery, with 5-year survival of 18% vs. 4%. The best average survival rates (68 months) were demonstrated in the group of patients after salvage cystectomy.

**Keywords:** low-grade bladder cancer, surgery, chemotherapy, survival.

## Периоперационная полихимиотерапия в комплексном лечении больных с низкодифференцированным раком мочевого пузыря

П.Г. Яковлев

Полихимиотерапия (ПХТ) является методом лечения больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, большинство из которых имеют низкодифференцированную форму, в неoad'ювантном или ад'ювантном режимах, с целью лечения или предотвращения метастатического распространения рака.

**Цель исследования:** определение места периоперационной ПХТ в алгоритме комплексного лечения больных с низкодифференцированным раком мочевого пузыря (НДРМП) и ее влияние на показатели выживаемости.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проведен анализ историй болезней 522 пациентов с НДРМП, которые были пролечены с 1998 по 2016 гг. С помощью статистического метода Каплана-Майєра выполнен сравнительный анализ выживаемости больных НДРМП, которым проводили и не проводили периоперационную ПХТ как элемент комплексного лечения.

**Результаты.** Периоперационная ПХТ была проведена 97 (18,6%) больным, в том числе предоперационная ПХТ – 4 (0,8%) пациентам. Только среди больных стадии IV НДРМП были выявлены достоверные различия в сторону лучших показателей выживаемости при проведении послеоперационной ПХТ в отличие от больных, которым ПХТ не проводили ( $p=0,004$ ), с показателями 5-летней выживаемости 18% против 4% в соответствующих группах. При лечении больных стадий I, II и III статистически достоверных различий в показателях выживаемости обнаружено не было. Самые высокие средние показатели выживаемости больных, получивших ПХТ, обнаружены у больных, пролеченных в объеме спасительной цистэктомии при неудаче органосохраняющего лечения (68 мес). Показатели выживаемости

больных после ТУР, резекции, РЦЕ подобные (37–43 мес) и статистически не отличаются. Худшие показатели выживаемости были у больных, не получивших хирургического лечения, а были пролечены в объеме ПХТ с ДПТ (9 мес).

**Заключення.** Послеоперационная химиотерапия достоверно улучшала выживаемость больных НДРСМ в стадии IV после хирургического лечения, 5-летняя выживаемость 18% против 4%. Лучшие средние показатели выживаемости (68 мес) продемонстрированы в группе больных после спасительной цистэктомии.

**Ключевые слова:** низко-дифференцированный рак мочевого пузыря, хирургическое лечение, химиотерапия, выживаемость.

**Р**ак сечового міхура – злоякісне захворювання, при якому пухлина розвивається зі слизової оболонки сечового міхура з переважним ураженням чоловічого населення. За даними Національного канцер-реєстру України за 2018 рік, співвідношення чоловіків до жінок становить 4,2:1 [1]. Така сама пропорція спостерігається, якщо ми розглянемо розподіл за статтю при найбільш агресивній формі РСМ – низько-диференційований рак сечового міхура (НДРСМ) [2]. Розподіл за стадіями НДРСМ, згідно з наявними даними, свідчить про те, що 90% хворих на НДРСМ мають м'язово-інвазивну форму.

Згідно з клінічними настановами з лікування м'язово-інвазивного раку, стандартом лікування таких форм раку є радикальна цистектомія з періопераційною хімотерапією у передопераційному або післяопераційному форматі [3]. Проте призначення періопераційної поліхімотерапії має деякі особливості стосовно призначення хворим, регіонарних відмінностей у проведенні даного виду лікування, клінічних обмежень у застосуванні, що вимагає детального вивчення місця, доцільності і ефективності проведення поліхімотерапії як елемента комплексного лікування НДРСМ [4].

Мета дослідження: визначення місця періопераційної поліхімотерапії в алгоритмі комплексного лікування хворих на НДРСМ та її вплив на показники виживаності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Ретроспективно проведено аналіз історій хвороб 522 пацієнтів з НДРСМ, які проліковані у термін з 1998 до 2016 рр. у відділенні урології Київського міського клінічного онкологічного центру з метою визначення місця періопераційної ПХТ у комплексному лікуванні та визначення впливу ПХТ на показники виживаності. Усі хворі мали повні дані лікувального анамнезу, результати канцер-специфічної виживаності (КСВ) були відомі. Характеристику поширеності злоякісного процесу проводили за клінічною класифікацією TNM 7th ed. (2010).

Застосували методи описової статистики. За допомогою статистичного методу Каплана-Майєра на базі програмного забезпечення MS XLSTAT був проведений порівняльний аналіз КСВ хворих на НДРСМ, яким виконували періопераційну ПХТ як елемент комплексного лікування, та тих, кому періопераційну ПХТ терапію не проводили. Перевірку гіпотези про рівність показників виживаності хворих обох груп виконували за допомогою трьох статистичних критеріїв (Log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware) при рівні значущості 0,05. Результати відмінностей між кривими виживаності вважалися значущими, якщо значення р було менше за 0,05 (p<0,05).

Таблиця 1

**Клінічні дані хворих на низько-диференційований рак сечового міхура**

Критерій	Кількість	%
Чоловік	450	86,2
Жінка	72	13,8
Загальна кількість	522	
Середній вік, (M±m)	65 (28-88)	
Стадія РСМ		
Стадія 1	37	7,1
Стадія 2	200	38,3
Стадія 3	157	30,1
Стадія 4	128	24,5
Стадія N+	107	20,5
Стадія M+	29	5,6
<i>Гістологічний варіант раку сечового міхура</i>		
Уротеліальний	469	89,8
Плоскоклітинний	52	10,0
Залозистоклітинний	1	0,2
Супутній рак простати	7	1,3
<i>Методи первинного лікування</i>		
РЦЕ	144	27,6
ТУР	170	32,6
Резекція сечового міхура	155	29,7
ТУР-біопсія	28	5,4
Хворі без операцій, симптоматична терапія	25	4,8
Проведена ПХТ, всі хворі	114	21,8
Неoad'ювантна ПХТ	4	0,8
Тільки ДПТ+ПХТ	4	0,8
ПХТ в монотерапії	13	2,5
Тримодальна (ТМТ) терапія: Резекція (ТУР) +ДПТ+ПХТ	13	2,5

Клінічні дані 97 хворих, яким проводили поліхіміотерапію у періопераційний період

Критерій	Кількість	%
Чоловік	85	87,6
Жінка	12	12,4
Загальна кількість	97	100
Середній вік, (M±m)	65 (35-81)	
Стадія РСМ		
Стадія 1	6	6,2
Стадія 2	28	28,9
Стадія 3	29	30,0
Стадія 4	34	35,1
Стадія N+	25	25,8
<i>Гістологічний варіант раку сечового міхура</i>		
Уротеліальний	91	93,8
Плоскоклітинний	6	6,2
<i>Методи первинного лікування:</i>		
РЦЕ	38	39,2
ТУР	30	30,9
Резекція сечового міхура	29	30,0
Рятівна цистектомія, після резекції/ТУР	7 з них після ТУР = 5, після резекції = 2	7,2
Тримодальна (ТМТ) терапія: Резекція (ТУР) +ДПТ+ПХТ	16, з них після ТУР = 3 після резекції = 13	16,5

Таблиця 3

Показники виживаності хворих на НДРСМ, яким проводили ПХТ у періопераційний період, а також тим, кому операція не проводилася

Групи хворих за методом лікування	Виживаність, місяців, M±m	Діапазон виживаності, місяців
Уся група хворих	40,3±36,6	1,4–166,1
Первинна ТУР	37,6±34,0	5,5–139,0
Первинна резекція	39,0±37,9	1,4–137,9
Первинна РЦЕ	43,2±38,1	2,5–166,1
Тримодальна терапія	32,1±19,1	7,3–72,0
Рятівна РЦЕ	68,2±37,6	26,1–139,5
ПХТ у монотерапії	13,1±6,9	1,8–26,4
ПХТ + ДПТ	9,4±6,5	2,0–17,9

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні дані хворих представлені в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, ПХТ проведена 21,8% хворих на НДРСМ, проте якщо ми виокремимо хворих, кому не виконували хірургічне лікування з причин важкого соматичного стану або поширеності раку, тобто проводилася паліативна терапія, то отримуємо 97 (18,6%) хворих, яким ПХТ проводили у зв'язку з хірургічним лікуванням НДРСМ. Неoad'ювантна ПХТ була проведена всього 4 (0,8%) хворим.

У табл. 2 представлені дані хворих на НДРСМ, яким проводили ПХТ у періопераційному періоді.

Як ми бачимо з даних табл. 2, найчастіше ПХТ призначали хворим стадії IV (35% хворих), проте при інших стадіях НДРСМ післяопераційна ПХТ також призначалася, що відображає комплексний підхід до лікування найбільш агресивної форми РСМ. Схеми, які застосовувалися, включали MVAC та GC, що в рівних частках були розподілені між хворими, які отримали ад'ювантну ПХТ. Проте більше різноманіття було у кількості циклів призначеної ПХТ, а саме в середньому на одного хворого призначалося 3,3±2,3 циклів ПХТ (від 1 до 11 циклів ПХТ). Менша кількість циклів ПХТ проводилася

хворим, які погано її переносили, або соматичний стан яких не дозволяв продовжувати ПХТ.

Види хірургічного лікування хворих на НДРСМ, яким проводили ПХТ, майже порівну розподілилися між РЦЕ, ТУР та резекцією сечового міхура, що свідчить на користь хірургічного розмаїття в лікувальних підходах до лікування цієї когорти хворих та відсутності переважного хірургічного прийому. Тримодальний підхід до лікування теж має місце (16% хворих), так само як і рятівна цистектомія у хворих, які спрогресували після органозберігаючого комплексного лікування (7%).

Показники виживаності після різних видів лікування представлені у табл. 3.

Дані табл. 3 свідчать, що сукупна виживаність хворих на НДРСМ, яким проводили ПХТ, становить 40 міс. При оцінюванні виживаності хворим залежно від певного виду лікування, бачимо, що найкращі показники виживаності спостерігаються у групі хворих, яких пролікували в обсязі радикальної цистектомії як первинним видом хірургічного лікування (43 міс), тоді як після резекції сечового міхура середня виживаність становила 39 міс, після трансуретральної резекції – 37,6 міс.

Тримодальна органозберігаюча терапія (резекція/ТУР+ПХТ + ДПТ) зумовлювала середню виживаність у групі на

рівні 32 міс. Проте якщо хворим проводили рятівну цистектомію, тобто видалення сечового міхура після рецидивів НДРСМ на тлі органозберігаючого лікування, то термін виживаності значно збільшувався та становив у середньому 68 міс, що свідчить про те, що органозберігаюча терапія може мати певне місце в лікуванні хворих на НДРСМ.

Якщо розглядати виживаність хворих на НДРСМ, яким не проводили хірургічне лікування, то показники виживаності були значно гірші, а саме: після комбінації ПХТ з ДПТ – в середньому 9 міс, після ПХТ у монотерапії – 13 міс. Це свідчить про паліативний характер застосування цих методів терапії, а також про те, що хірургічний метод лікування НДРСМ є дієвим та таким, що забезпечує найтриваліший результат виживаності хворих.

Для оцінювання впливу післяопераційної ПХТ на показники виживаності за стадіями НДРСМ ми скористалися методом Каплан-Майер. Лише під час аналізу виживаності хворих стадії IV були виявлені достовірні відмінності в бік кращих показників при проведенні післяопераційної ПХТ за всіма статистичними критеріями на відміну від хворих, яким ПХТ не проводили ( $p=0,004$ ), з показниками 5-річної виживаності 18% проти 4% у відповідних групах. При лікуванні хворих стадій I, II та III статистично достовірних відмінностей у показниках виживаності між хворими без та з післяопераційною поліхімотерапією виявлено не було.

Радикальна цистектомія є методом лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура [5]. Проте 5-річна виживаність цих хворих не перевищувала 66% з причин виявлення мікрометастазів на момент операції та наявних уражень лімфатичних вузлів [6], що призвело до додавання системного хімотерапевтичного лікування в арсенал онкоурологів у середині 80-х років XX століття [7]. Найпоширеніші схеми хімотерапевтичного лікування за наявності раку сечового міхура є платиновісними, MVAC та GC, що забезпечують подібні результати виживаності у разі застосування [8], проте мають значний рівень токсичності, насамперед, токсичний вплив на судини, серце, нирки, слух, що обмежує застосування цього виду лікування [9].

У низці досліджень також стверджується, що виживаність при неoad'ювантній платиновісній ПХТ у хворих, які можуть перенести РЦЕ, не відрізняється від виживаності хворих, які перенесли лише РЦЕ [10]. Ці факти підкреслюють необхідність пошуку нових схем системного цитотоксичного лікування, нових методів лікування, зокрема імунотерапевтичних [4, 11], нових компонентів для цього лікування, проте не нехтуючи існуючими хімотерапевтичними протоколами лікування раку сечового міхура. Так, за даними Kim et al., найкращим протоколом лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура після РЦЕ на сьогодні є комбінація гемцитабін, цисплатин та паклітаксел, що забезпечує кращу виживаність без прогресії (HR, 0,64; 95% CI, 0,49–0,85) та загальну виживаність (HR, 0,79; 95% CI, 0,68–0,92) після радикальної цистектомії, ніж у хворих без ад'ювантної ПХТ, пролікованих лише в обсязі РЦЕ [12].

Дані факти свідчать про доцільність розширення схем цитотоксичного лікування, що застосовується, а також призначення додаткових препаратів на кшталт паклітакселу, який не був застосований у хворих у даному дослідженні. Незважаючи на високу токсичність цисплатини для живих тканин, ушкоджувальна дія на ДНК, яку чинить цисплатин, несе певну користь у формі генерування широкого спектра новітніх антигенів у тканині раку сечового міхура, що може застосовуватися при лікуванні у комбінації з імунологічними препаратами [13]. Дані факти вказують на перспективи застосування платиновісної хімотерапії у комбінації з імунотропними препаратами.

## ВИСНОВКИ

Періопераційна поліхімотерапія у лікуванні хворих на низько-диференційований рак сечового міхура була призначена 18,6% хворих, серед них передопераційна хімотерапія була призначена 0,8% хворих. Післяопераційна хімотерапія достовірно покращувала виживаність хворих лише в стадії IV після хірургічного лікування, з показниками 5-річної виживаності 18% проти 4%. Найкращі середні показники виживаності (68 міс) продемонстровані в групі хворих після рятівної цистектомії, проведеної при прогресії раку у хворих після комплексного органозберігаючого лікування.

## Відомості про автора

**Яковлев Павло Георгійович** – Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, 03143, м. Київ, вул. Ак. Заболотного, 21. E-mail: pavel\_3@hotmail.com

## Information about the author

**Yakovlev Pavlo G.** – Clinical Hospital «Feofania» PA, 03143, Kyiv, 21Ak. Zabolotno Str. E-mail: pavel\_3@hotmail.com

## Сведения об авторе

**Яковлев Павел Георгиевич** – Клиническая больница «Феофанія» ГУД, 03143, г. Киев, ул. Ак. Заболотного, 21. E-mail: pavel\_3@hotmail.com

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й., Горох Є.Л., Рижов А.Ю., Сумкіна О.В., et al., editors. Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. №20 ed: Національний Інститут раку України; 2018.
2. Yakovlev PG, Klyushin DA, Vereshchako RI. Bladder sparing surgery in high-grade bladder cancer. *Exp Oncol.* 2019;41(2):160-5.
3. Witjes JA. (Chair), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, 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.
4. Colombel M, Heidenreich A, Martínez-Piñeiro L, Babjuk M, Kornejev I, Surcel C, et al. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: overview and the unmet clinical need for alternative adjuvant therapy as studied in the MAGNOLIA trial. *Eur Urol.* 2014;65(3):509-11.
5. Alfred Witjes J, Le Bret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462-75.
6. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 22.
7. Raghavan D. Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: Five Simple Rules Learned Over 30 Years. *Bladder Cancer.* 2015;1(1):3-13.
8. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist.* 2016;21(6):708-15.
9. Gupta A, Long JB, Chen J, Gross CP, Feldman DR, Steingart RM. Risk of Vascular Toxicity with Platinum Based Chemotherapy in Elderly Patients with Bladder Cancer. *J Urol.* 2016;195(1):33-40.
10. 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;40(2):E81-E94.
11. Mulders PFA, Martínez-Piñeiro L, Heidenreich A, Babjuk M, Colombel M, Colombo R, et al. Adjuvant recMAGE-A3 Immunotherapy After Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer: Lessons Learned from the Phase 2 MAGNOLIA Clinical Trial. *Eur Urol Focus.* 2018.
12. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget.* 2017;8(46):81204-14.
13. Liu D, Abbosh P, Keliher D, Reardon B, Miao D, Mouw K, et al. Mutational patterns in chemotherapy resistant muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):2193.

Стаття надійшла до редакції 22.02.2021