

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХМОДАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Тилляшайхов Мирзагадеб Нигматович, Бойко Елена Владимировна, Туйчиев Анвар Пардабаевич, Алимов Жалолиддин Усмонович

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## МУШАК ИНВАЗИВ ҚОВУҚ САРАТОНИДА ТРИМОДАЛ ДАВОЛАШНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРИ

Тилляшайхов Мирзагадеб Нигматович, Бойко Елена Владимировна, Туйчиев Анвар Пардабаевич, Алимов Жалолиддин Усмонович

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

## LONG-TERM RESULTS OF TRIMODAL TREATMENT FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich, Boyko Elena Vladimirovna, Tuychiev Anvar Pardabaevich, Alimov Zhaloliddin Usmonovich

Republican Specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [info@cancercenter.uz](mailto:info@cancercenter.uz)

---

**Резюме.** Ушбу мақола мушак инвазив қовуқ саратони (МИҚС) учун тримодаллик терапиясининг (ТМТ) узоқ муддатли натижаларини ўрганади. Касаллик ва даволашнинг бирламчи хужжатлари ретроспектив тарзда ўрганилди. Қовуқнинг сақланиши билан умумий омон қолиши (ОС) ва касалликсиз омон қолиши (РФС) Каплан-Меиер усули ёрдамида баҳоланди. Прогностик омиллар Сох пропорционал хавф регрессияси ёрдамида баҳоланди. ОС ва ДФС илгари нашр этилган маълумотлар билан солиштириши мумкин эди. Бизнинг натижаларимиз ТМТ МИҚС билан синчковлик билан танланган беморлар учун самарали вариант эканлигини тасдиқлайди.

**Калит сўзлар:** тримодал терапия, натижалар, систектомия, кимётерапия.

**Abstract.** This article examines the long-term results of trimodality therapy (TMT) for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Primary documentation of the disease and treatment was retrospectively studied. Overall survival (OS) and disease-free survival (RFS) with bladder preservation were estimated using the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were assessed using Cox proportional hazards regression. OS and DFS were comparable to previously published data. Our results confirm that TMT is an effective option for carefully selected patients with MIBC.

**Key words:** trimodal therapy, results, cystectomy, chemotherapy.

---

**Введение.** Рак мочевого пузыря восьмым по распространенности раком в Узбекистане в 2021 году. Опухоль может распространяться на перивезикальную ткань или за ее пределы (стадия Т3 или Т4). МИРМП составляет примерно 25% всех локализованных случаев мочевого пузыря и (по сравнению с другими более низкими стадиями), который предвещает худший прогноз с более высокими показателями метастазирования и смертности от рака через 6 месяцев при отсутствии лечения. «Золотым стандартом» лечения является радикальная цистэктомия (РК) или органосохраняющее трехмодальное лечение (ТМТ), состоящее из максимальной трансуретральной резекцией опухоли мочевого пузыря (ТУРМП), лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапией. При среднем возрасте пациентов более 70 лет при лечении МИРМП в идеале следует искать баланс между адекватной лечебной терапией и учетом сопутствующих заболеваний пациента, функционального

состояния и качества жизни. Не существует рандомизированных данных, адекватно сравнивающих РЦ с ТМТ для принятия решения. Мы представляем ретроспективный анализ опыта ТМТ в условиях РСНПМЦОиР.

**Методы и материалы:** за период с 2017 по 2020 гг в условиях РСНПМЦОиР было пролечено 32 больных, которые получали лечебную терапию с сохранением мочевого пузыря по методу ТМТ. Оценка после завершения лечения включало цитологическое исследование мочи и регулярную цистоскопию с УЗИ (по мере необходимости) с 3-месячными интервалами в течение первого года с менее частым последующим наблюдением. На момент проведения этого анализа 3 пациентов выбыли из-под наблюдения, без каких-либо сведений о продолжении онкологического/паллиативного лечения или смерти. Общая выживаемость (ОВ), определяли с даты гистологического подтверждения МИРМП. Безрецидив-

ная выживаемость (БРВ) определялась по дате инвазивного локального рецидива или отдаленного метастазирования.

Анализ выживаемости Каплана-Мейера использовался для расчета показателей ОВ, БРВ; статистические сравнения между группами проводились с помощью логарифмического рангового анализа. Одномерная регрессия проводилась с использованием регрессии пропорциональных

рисков Кокса. Значение  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Полученные результаты.** Средний возраст больных составил 74 года (табл. 1). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 19 месяцев (в среднем 36; диапазон 6–213). Для 15 выживших пациентов с текущим онкологическим лечением медиана наблюдения составила 30 месяцев.

**Таблица 1.** Характеристики пациента, опухоли и лечения

Характеристика	№ (%)/медиана и IQR
Возраст на момент постановки диагноза (лет)	медиана 73,5; ДИ 64,5-80
Пол	
Мужской	25 (78,1)
Женский	7 (21,9)
Клиническая стадия	
T2	25 (78,1)
T3+	7 (21,9)
Размер опухоли (см)	медиана 3,5; ДИ 2-5
Гистология опухоли уротелиальный	32
Гидронефроз	12,5
Положительный	4 (12,5)
отрицательный	28 (77,5)
Неoadьювантная химиотерапия	
Да	12 (37,5)
Нет	20 (62,5)
ТУР	
Радикально	17 (53,1)
Условно радикальный	9 (28,1)
Паллиативный	6 (18,8)
Доза лучевой терапии (Гр)	медиана 64,; ДИ 64

**Таблица 2.** Показатели выживаемости и сохранения мочевого пузыря

Характеристика	1 год	3 года
Общая выживаемость	84%	61%
ДФС	84%	61%
Мочевой пузырь сохранен БРВ	84%	60%
РЦ	4%	9%

Сокращения: БРВ = безрецидивная выживаемость; РЦ = радикальная цистэктомия

Из 32 пациентов у 25 (78%) было заболевание стадировалось как T2, у 6 (19%) — как T3 и у 1 (3%) - заболевание T4 стадией. Схемы включали гемцитабин, цисплатин 30 пациентов. 2 пациента не получали химиотерапию. Лучевая терапия проводилась в средней дозе 64 Гр с применением лучевой терапии с модулированной IMRT (в том числе с объемно-модулированной VMAT) в 47% случаев.

У 4 пациентов были локальные инвазивные рецидивы через 8, 11, 34 и 36 месяцев после первоначального диагноза МИРМП. 2ое больных локальным рецидивом, подверглись спасительной радикальной цистэктомии через 8 и 15 месяцев после постановки диагноза; 1 больной лечился консервативно, и у 1 пациента появились признаки отдаленного заболевания через 4 месяца после местного рецидива. Первоначальные отдаленные рецидивы были более распространены: у 10 (31%) пациентов развилось отдаленное заболевание в среднем через 13 месяцев после постановки диагноза. Частота спасительной цистэктомии через 1 год и 3 года составила 4% и 9% соответственно. Не было цистэктомий или длительных вмешательств по поводу поздней высокой степени (т.е. 3 или 4) радиационно-индуцированной токсичности или кровотечения; к сожалению, степень токсичности не регистрировалась равномерно в течение всего периода исследования.

Показатели общей выживаемости составили 84% и 61% через 1 год и 3 года соответственно. Показатели БРВ составляли 84% и 60% через 1 год и 3 года соответственно (таблица 2). Любой рецидив (местный или отдаленный) был незначительно связан с более низкой общей выживаемостью с коэффициентом риска 2,7 (95% доверительный интервал [ДИ], 0,8–9;  $P = 0,098$ ). По сравнению с местными рецидивами отдаленные рецидивы были значительно связаны с ОС с коэффициентом риска 3,4 (95% ДИ, 1,1–11;  $P = 0,039$ ) показывает численно лучшие результаты при полной ТУР и стадии T2 (по сравнению с T3/T4); однако это не было статистически значимым ( $P = 0,16, 0,34$  соответственно).

**Обсуждение.** В нашей ретроспективном исследовании мы обобщили опыт ТМТ в нашем учреждении. На сегодняшний день методом выбора при МРМЖ является РЦ с 5-летним безрецидивным периодом и частотой выживаемости 68% и 66% соответственно.<sup>4</sup> Эти результаты согласуются и сопоставимы с результатами крупного многопрофильного объединенного анализа 6 исследований группы лучевой терапии в онкологии с 5-летней безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью 71% и 57%. Наш опыт сохранения мочевого пузыря дает аналогичные показатели онкологического контроля с 3-летней безрецидивной выживаемостью и общей выживаемостью

61% (95% ДИ, 37%-77%) и 61% (95% ДИ, 38%-77%) соответственно. В нашей когорте у 22% пациентов было заболевание T3 или выше стадией, у 53% была подтверждена видимая полная радикальная трансуретральная резекция мочевого пузыря. Другие данные отдельных учреждений показывают, что ТМТ может давать показатели БРВ, приближающиеся к 85% через 3 года, при обследовании более тщательно отобранной когорты (с полной TURBT и т. д.).<sup>6</sup> Хотя отдаленные рецидивы были связаны с более плохой общей выживаемостью, локальные рецидивы — нет; Местно-рецидивное заболевание было у 4 пациентов, ни один из них не умер. Это подчеркивает важность тщательного клинического контроля после ТМТ.

Наш подход (особенно в последние годы) заключается в использовании лучевой терапии с модуляцией интенсивности; пациенты моделируются и лечатся с использованием геометрии пустого мочевого пузыря, что подтверждается ежедневным визуальным контролем. Из тех, кто подвергался лучевой терапии (ЛТ), более 80% получали схему химиотерапии на основе цисплатина, а 42% получали MVAC. Эти факторы не были статистически значимыми предикторами выживания в нашем анализе. Данные рандомизированных исследований показывают, что ЛТ улучшает показатели выживаемости до РЦ, но эти результаты не были воспроизведены при ТМТ.<sup>7</sup> Более раннее исследование, Radiation Therapy Oncology Group 8903, не обнаружило пользы от добавления 2 циклов MVAC перед ТМТ с дозой 64 Гр.<sup>8</sup> Однако совсем недавно такая стратегия подвергалась дальнейшему изучению: большая серия пациентов, получавших ЛТ с последующей химиотерапией, продемонстрировала, что от 2 до 4 циклов гемцитабина и цисплатина хорошо переносились и привели к 2-летней выживаемости 74%.<sup>9</sup>

Наше исследование ограничено тем, что в качестве ретроспективного анализа не применялись единые критерии отбора для ТМТ у пациентов. ТМТ в этой когорте была предложена пациентам, которые не были идеальными кандидатами и имели другие факторы, такие как болезнь T3+, наличие гидронефроза, карциному in situ и отсутствие явно завершенной ТУР, все из которых были показаны как предикторы более плохого контроля заболевания.<sup>6</sup> Хотя эти переменные были связаны с более плохими исходами в этой когорте, результаты не были статистически значимыми, отчасти из-за ограниченного числа пациентов в этой серии. Несмотря на неоднородность пациентов, результаты этой когорты сопоставимы с аналогичными сериями. Это означает, что для лучше отобранных пациентов ТМТ может дать еще лучшие результаты и, таким образом, представляет собой очень жизнеспособный метод лечения для определенных пациентов.

Вывод: На сегодняшний день, хотя и предпринимались попытки, ни одно рандомизированное контролируемое исследование не смогло адекватно сравнить результаты между РК и ТМТ.<sup>10</sup>

<sup>11</sup> При попытке рандомизировать пациентов для этих очень разных методов лечения возникает множество проблем, включая сильные предпочтения, выраженные пациентами и поставщиками.

<sup>12</sup> По этим причинам решение о проведении РЦ или ТМТ требует междисциплинарного подхода и выяснения тщательных критериев выбора для сохранения мочевого пузыря.

#### Литература:

1. Howlader N, Krapcho M, Miller D, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2020. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/). Accessed June 22, 2020.
2. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.), American Joint Committee on Cancer, Springer, Chicago, IL (2017)
3. A Martini, JP Sfakianos, L Renstrom-Koskela, et al. The natural history of untreated muscle invasive bladder cancer // *BJU Int*, 125 (2020), pp. 270-275
4. JP Stein, G Lieskovsky, R Cote, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients // *J Clin Oncol*, 19 (2001), pp. 666-675
5. RH Mak, D Hunt, WU Shipley, et al Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 // *J Clin Oncol*, 32 (2014), pp. 3801-3809
6. NJ Giacalone, WU Shipley, RH Clayman, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience *Eur Urol*, 71 (2017), pp. 952-960
7. HB Grossman, RB Natale, CM Tangen, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced

bladder cancer // *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 859-866

8. WU Shipley, KA Winter, DS Kaufman, 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*, 16 (1998), pp. 3576-3583

9. DM Jiang, H Jiang, PWM Chung, et al. Neoadjuvant chemotherapy before bladder-sparing chemoradiotherapy in patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer // *Clin Genitourin Cancer*, 17 (2019), pp. 38-45

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

11. RB Huddart, R Lewis, A Bahl, A Falconer, L Maynard, E. Hall. Results of the SPARE feasibility study – selective bladder preservation against radical excision in muscle invasive T2/T3 transitional cell carcinoma of the bladder (CRUK/07/011) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84 (2012), pp. S119-S120

#### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХМОДАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО- ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Туйчиев А.П.,  
Алимов Ж.У.

**Резюме.** В данной статье изучаются отдаленные результаты трехмодальной терапии (ТМТ) мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП). Ретроспективно изучалась первичная документация заболевания и лечения. Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) с сохраненным мочевым пузырем оценивались по методу Каплана-Мейера. Прогностические факторы оценивались с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса. ОВ и БРВ были сопоставимы с опубликованными ранее данными. Наши результаты подтверждают, что ТМТ является эффективным вариантом для тщательно отобранных пациентов с МИРМП.

**Ключевые слова:** трёхмодальная терапия, результаты, цистэктомия, химиотерапия.