

УДК 616. 62-089.87

## РАДИКАЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T1-T4b). НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Леявин К.Б.

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»,  
Иркутск, e-mail: LelyavinK@rambler.ru

Изучены непосредственные и отдаленные результаты одномоментной радикальной цистэктомии (РЦЭ) выполненной в отделении урологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» у 277 больных по поводу рака мочевого пузыря (T1-T4b). Выполнение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами отведения мочи обеспечивает общую – 51,6% (медиана 16,9 мес.), скорректированную – 88,7% (медиана 26,5 мес.), безрецидивную – 48,1% (медиана 24,8 мес.) и безрецидивную скорректированную – 78,7% (медиана 29,6 мес.) выживаемость больных РМП (T1-T4b). Использование для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ современных пластических методик позволяет ожидать у большинства больных раком мочевого пузыря (T1-T4b) статистически значимого повышения 5-летней безрецидивной скорректированной выживаемости с 68,2% после УКС и 75,0% после УСС до 91,4% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 92,3% после Mainz pouch II, до 91,7% после Reddy и до 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу ( $p = 0,00314$ ). Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечаются у больных с опухолями, ограниченными мочевым пузырем, скорректированная 5-летняя выживаемость – 95,2%. При распространении опухоли за пределы органа данный показатель снижается: при pT2a до 89,4%, pT3a до 71,1%, pT3b до 77,5%, pT4a до 60,5% и при pT4b до 75,0% ( $p = 0,00004$ ).

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, кишечная пластика, выживаемость

## RADICAL CYSTECTOMY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER. DIRECT AND REMOTE OUTCOMES

Lelyavin K.B.

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Academy of Postgraduate Medical Studies,  
Irkutsk, e-mail: LelyavinK@rambler.ru*

We have studied the direct and farthest results of the one-stage radical cystectomy (RC) which was made for 277 patients because of bladder cancer at department of urology in SBIH «Regional Oncology Dispensary» in Irkutsk. The performance of the one-stage radical cystectomy with different methods of urine separation provided general – 51,6% (median survival is 16,9 months), corrected – 88,7% (median survival is 26,5 months), disease-free – 48,1% (median survival is 24,8 months) and disease-free corrected – 78,7% (median survival is 29,6 months) 5 years survival. The using of modern plastic methods for lower urinary tract reconstruction after RC allows to expect the statistically significant increase of 5 years disease-free corrected survival for patients with bladder cancer(T1-T4b). The survival increased from 68,2% after UCS and from 75,0% after USS to 91,4% after the Bricker operation, to 93,8% after the Studer operation, to 92,3% after the Mainz pouch II, to 91,7% after the Reddy and to 100,0% after the orthotopic and heterotopic plastic by stomach according to Mitchell ( $p = 0,00314$ ). The highest indexes of 5 years survival are noticed for the patients with tumors, with a limited bladder, the corrected survival is 95,2%. With an extension of tumor outward the organ this index decline with pT2a to 89,4%, pT3a to 71,1%, pT3b to 77,5%, pT4a to 60,5% and with pT4b to 75,0% ( $p = 0,00004$ ).

**Keywords:** muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, intestinoplasty, survival

Фундаментальные основы радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря (РМП) изложены в работах М.И. Когана, В.А. Перепечай (2002), А.С. Переверзева, С.Б. Петрова (2002), И.В. Чернышева (2004), В.Р. Латыпова (2005), С.А. Красного (2010), Б.П. Матвеева (2011), E.W. Gerharz et al., 2004; J.P. Stein, D.G. Skinner (2005), R.E. Hautmann (2005), A. Stenzl (2005), U.E. Studer (1997) и мн. др. Несоответствие в показателях периоперационной смертности (от 2,0 до 26,9%) при выполнении радикальной цистэктомии (РЦЭ) у больных мышечно-инвазивным РМП, в частоте развития осложнений раннего (от 11 до 70%) и позднего (от 12 до 23,4%) послеопераци-

онного периода, количестве повторных операций (от 8,7 до 30%) не может удовлетворять онкоурологов [1, 2, 4, 5, 6].

Разноречивые результаты радикального хирургического лечения РМП высвечивают пробелы и отсутствие единой позиции различных школ в отношении необходимого и достаточного объема оперативного вмешательства. В то же время при оценке результатов лечения РМП следует быть прагматичным и различать, с одной стороны, результаты так называемых «авторских серий» и данные отдельных высокоспециализированных центров и, с другой стороны, результаты многоцентровых рандомизированных исследований, метаанализов

и национальных регистров. Имеющийся клинический материал, значительный период наблюдения за больными позволяют проанализировать собственный опыт радикального хирургического лечения больных злокачественными опухолями МП в практике специализированного стационара – ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска.

Нами была поставлена цель: на основании изучения результатов 5-летней выживаемости (общей, скорректированной, безрецидивной и безрецидивной скорректированной) и анализа послеоперационных осложнений оценить эффективность радикального хирургического лечения больных РМП (T1-T4b), включающего проведение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами реконструкции нижних мочевых путей.

### Материалы и методы исследования

Изучены непосредственные и отдаленные результаты одномоментной радикальной цистэктомии (РЦЭ), выполненной в отделении урологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» у 277 больных по поводу РМП (T1-T4b). Возраст больных находился в пределах от 34 до 82 лет (медиана 59; интерквартильный диапазон от 50 до 66 лет; 95% ДИ: [57,0–59,4]). В возрастной структуре пациентов преобладали больные РМП в возрасте от 60 до 69 лет – 38,6%, далее следовала возрастная группа от 50 до 59 лет – 28,9%, на третьем месте были больные в возрасте от 40 до 49 лет – 18,4%. Мужчин было 232 (83,8%), женщин 45 (16,2%). Опухоль, ограниченная МП, диагностирована у 152 (54,9%) пациентов: pT1 – 22,7%, pT2a – 17,0%, pT2b-15,2%. Опухоль МП распространялась за пределы органа у 125 (45,1%) пациентов: pT3a – 13,7%, pT3b – 14,4%, pT4a – 15,5%, pT4b – 1,4%. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) выявлено у 45 (16,2%). Отдаленные метастазы (M1) в 9 (3,2%) случаях. По гистологической градации случаи низкодифференцированного рака отмечены – у 48,4%, высоко и умеренно дифференцированные опухоли МП зарегистрированы в 10,1% (G1) и 41,5% (G2) случаях соответственно.

Для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ использовали различные сегменты желудочно-кишечного тракта: накожное инконтинентное отведение мочи (операция Бриккера) выполнено у 70 (25,3%) больных; наружное отведение мочи с созданием влажной стомы (уретерокүтонеостомия, далее УКС) – у 148 (53,4%); внутреннее отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, далее УСС) – у 12 (4,3%); отведение мочи в сигмоидальный резервуар (по Mainz rouch-2) – у 13 (4,7%) больных; ортотопическое отведение мочи в сформированный конduit из сигмовидной кишки (по Reddy) – у 12 (4,3%); ортотопическая пластика мочевого пузыря (илеоцистопластика по Штудеру) – в 16 (5,8%) случаях, ортотопическая и гетеротопическая пластика желудком по Митчеллу у 4 (1,4%) и 2 (0,7%) больных соответственно. Следует отметить, что УКС и УСС, выполненные у 160 (57,8%)

больных, чаще применяли в период освоения методики и у ослабленных больных. Во многих случаях этот метод деривации мочи был выбран пациентом (низкий уровень комплаенса).

Основные результаты исследования представлены с использованием доверительных интервалов, включающих истинное значение рассматриваемого параметра во всей популяции с вероятностью 95%. Все анализируемые в работе показатели были формализованы и введены в единую электронную базу данных. Их статистическая обработка проводилась с помощью программ: Statistica 6.0; Statistica 7.0 (StatSoft, USA); SPSS 16.0 (SPSS Inc., USA); Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, USA). При проверке гипотез использовался 5% уровень значимости. При анализе 5-летней выживаемости использовали общепринятые методы, рекомендованные Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена – это прямой метод расчета выживаемости и актуальные методы [3].

### Результаты исследования и их обсуждение

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 6 (0,8%) оперированных: ранение прямой кишки – у 9 (3,2%) пациентов, профузное кровотечение из варикозно расширенных вен таза – у 5 (1,8%) и острая сердечно-сосудистая недостаточность – у 6 (2,2%) пациентов. Смерть в течение 30 дней после радикальной хирургии наступила у 17 больных, послеоперационная летальность составила 6,1%. Во время операции скончались 2 (0,7%) пациента, причиной смерти явились кровотечения и последующая острая сердечно-сосудистая недостаточность.

После 277 РЦЭ в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано 119 (43,0%) осложнений у 88 (31,8%) пациентов. В 38 (13,7%) случаях потребовалось выполнение повторного хирургического вмешательства. В структуре ранних осложнений преобладали: обострение хронического пиелонефрита – у 23 (8,3%) больных; перитонит и эвентерация кишечника – у 14 (5,1%); нагноение послеоперационной раны – у 11 (4,0%); несостоятельность межкишечного анастомоза – у 7 (2,5%). Ранние послеоперационные осложнения встречались при всех видах отведения мочи за исключением гетеротопической пластики желудком по Митчеллу.

Из поздних послеоперационных осложнений возникших у 137 (52,7%) пациентов, представительной группой являлись: камни мочевыводящих путей – у 33 (13,0%) больных, стенозирование стом – у 5 (1,9%), острый и обострение хронического пиелонефрита – у 11 (4,2%) и 16 (6,2%) больных соответственно; послеоперационная грыжа передней брюшной стенки – у 7 (2,7%);

стриктура уретро-кишечного соустья – у 3 (1,2%); стриктура уретеро-кишечного соустья – у 6 (2,3%); спаечная кишечная непроходимость – у 10 (3,8%); лимфоцеле – у 4 (1,5%); кишечные свищи – 4 (1,5%) больных. Применение оперативных методов лечения при возникновении поздних послеоперационных осложнений потребовалось у 58 (22,3%) больных.

Продолжительность одномоментной РЦЭ с различными вариантами отведения мочи составила: средняя 235,3 мин, мода 250; минимум 102; 1 – квартиль 150; медиана 240; 3 – квартиль 300; максимум 645; размах 543 (95% ДИ: [223,6–246,8]).

Интраоперационная кровопотеря не зависела от метода отведения мочи и составила: средняя 1639,9 мл, мода 1000; минимум 100; 1 – квартиль 800; медиана 1600; 3 – квартиль 2400; максимум 5800; размах 5700 (95% ДИ: [1525,5–1754,3]). Уста-

новлено, что средний объем интраоперационной кровопотери при выполнении РЦЭ до 2005 г. составил  $2228,9 \pm 1118,9$  мл. (95% ДИ: [1998,5–2459,4]), а после 2005 г.  $1342,2 \pm 718,6$  мл. (95% ДИ: [1237,6–1446,7]).

Местные рецидивы чаще возникали в малом тазу – у 21 (37,5%), в регионарные лимфатические узлы – у 11 (19,6%) пациентов. Отдаленными метастазами были поражены легкие, печень и кости – у 18 (32,1%) больных. Возникновение рецидивов в верхних отделах мочевого тракта мы наблюдали реже – у 6 (10,7%) больных. Длительность безрецидивного периода (мес.): среднее 23,3; мода множ.; минимум 5,6; 1 – квартиль 13,5; медиана 22,1; 3 – квартиль 34,0; максимум 49,5; размах 43,9 (95% ДИ: [20,3–26,4]).

Общая 5-летняя выживаемость больных, включенных в исследование, составила 51,6% ( $n = 143$ ), медиана времени жизни – 16,9 мес. (рис. 1).

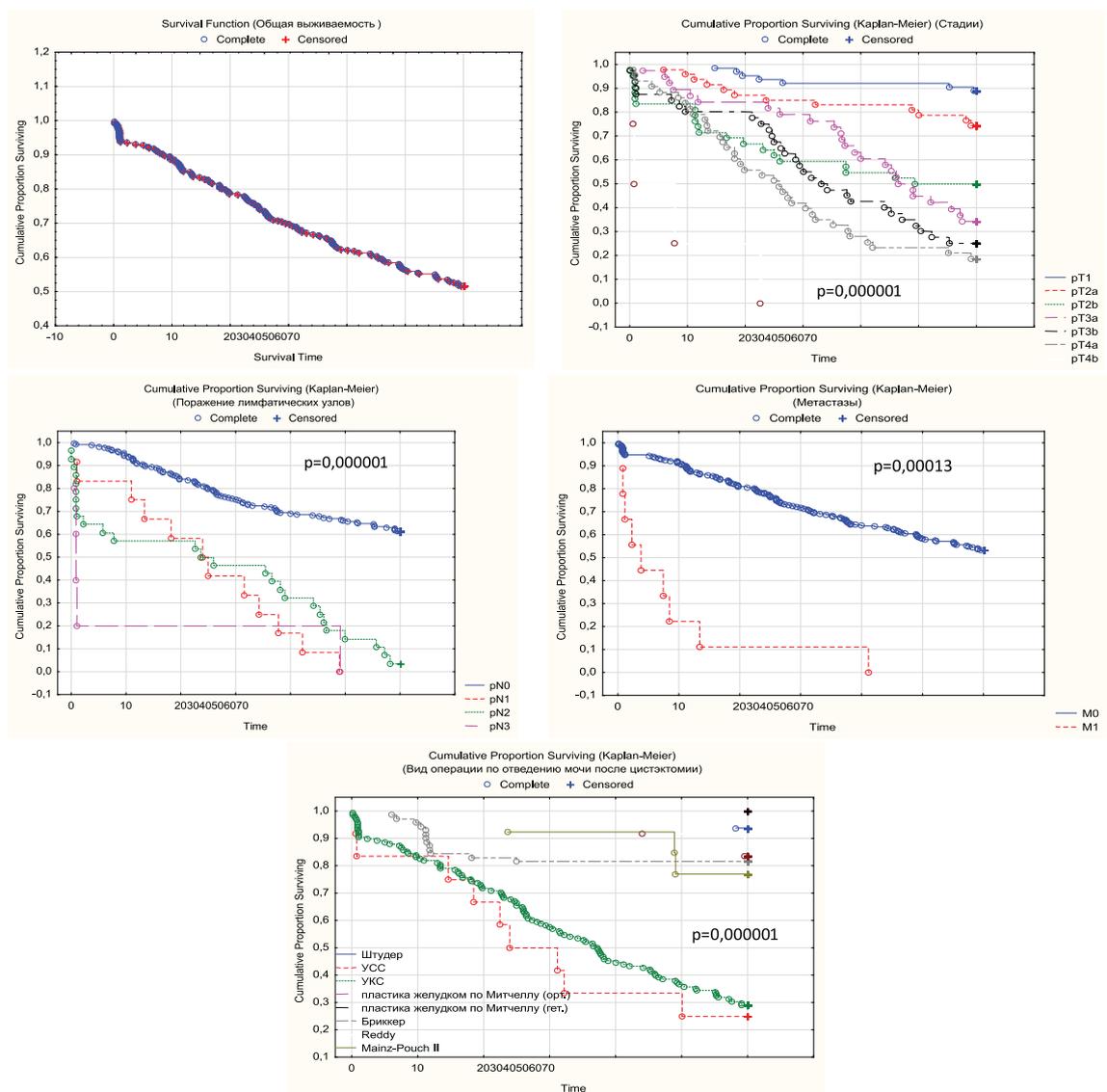


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость больных после РЦЭ (Капман-Майер)

Скорректированный (поправленный) показатель 5-летней выживаемости больных РМП после РЦЭ составил 88,7%

( $n = 795$ ). От прогрессирования основного заболевания в течение пяти лет скончалось 49 (17,7%) пациентов (рис. 2).

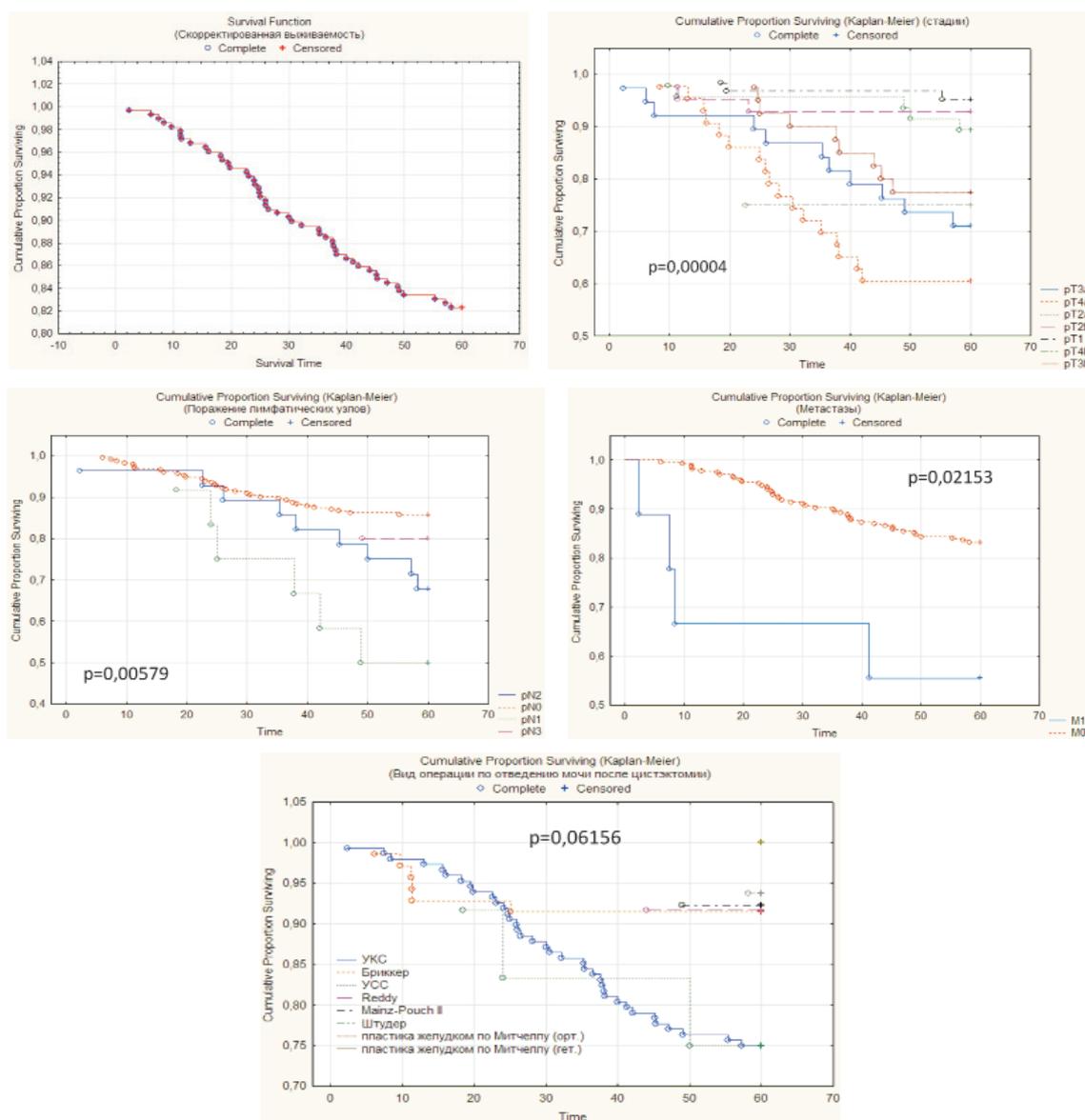


Рис. 2. Скорректированная 5-летняя выживаемость больных после РЦЭ (Каплан-Майер)

Лучшие показатели скорректированной выживаемости достигнуты при РМП с глубиной инвазии опухоли T1 (95,2%) и T2b (92,9%). При опухолевой инвазии поверхностного мышечного слоя (T2a) данный показатель составил 89,4%. В случае инвазии опухоли за пределы МП с прорастанием в паравезикальную клетчатку (pT3) скорректированная 5-летняя выживаемость снижалась до 71,1%, при pT3b – до 77,5%, а при опухолевой инвазии соседних органов (pT4a) – до 60,5% и при распространении онкологического процесса на стенку таза или брюшную стенку – до 75,0%. Различия

между сравниваемыми выборками признаются статистически значимыми ( $p = 0,00004$ ).

Статистически значимые результаты получены при изучении зависимости скорректированной пятилетней выживаемости от степени вовлечения в онкологический процесс ЛУ: pN0 – 85,8%, pN1 – 50,0%, pN2 – 67,8%, при pN3 размер выборки недостаточный ( $p = 0,00579$ ). Установлено, что метод реконструкции мочевого резервуара не оказывает статистически значимого влияния на показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных РМП ( $p = 0,06156$ ).

Показатель 5-летней общей безрецидивной выживаемости после радикального хирургического лечения РМП ( $n = 277$ ) составил 48,1% ( $n = 133$ ) и имел выраженную тенденцию к улучшению при глубине инвазии РМП T1 (85,7%) и T2a (72,3%), а также при отсутствии регионарного (56,9%) и отдаленного (49,6%) метастазирования. При

всех анализируемых выборках больных различия признаны статистически значимыми. Медиана времени жизни – 24,8 месяца. Установлено, что метод реконструкции мочевого резервуара оказывает статистически значимое влияние на показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП (T1-T4b),  $p = 0,000001$  (рис. 3).

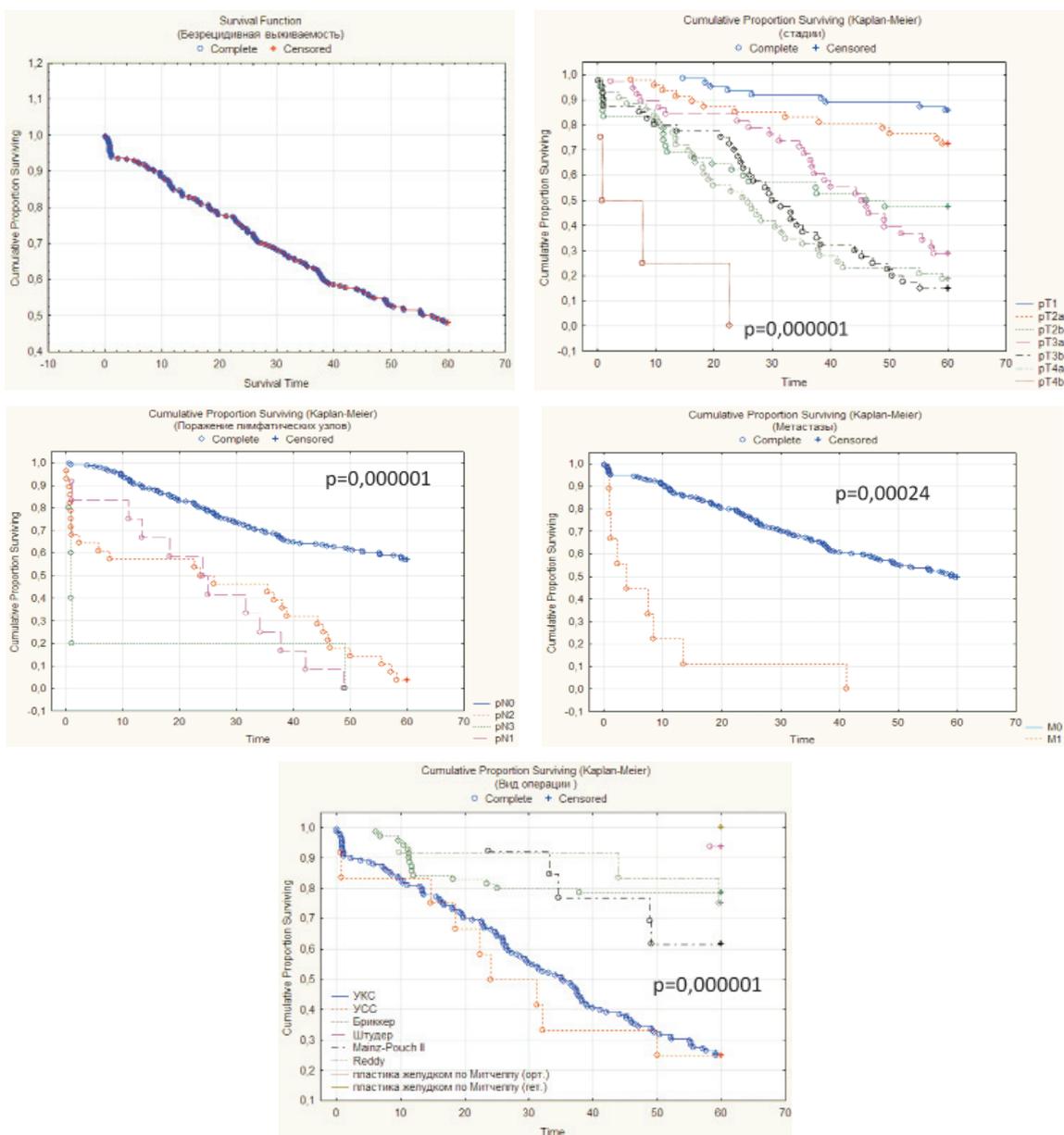


Рис. 3. Общая безрецидивная выживаемость больных после РЦЭ (Каплан–Майер)

Наиболее точным показателем, отражающим излеченность от РМП, является безрецидивная скорректированная выживаемость. Безрецидивная скорректированная 5-летняя выживаемость составила 78,7% ( $n = 218$ ), медиана выживаемости 29,6 мес. (рис. 4).

Высокая безрецидивная скорректированная выживаемость отмечена у больных

с опухолями, ограниченными мочевым пузырем – 89,8%. При распространении опухоли за пределы мочевого пузыря этот показатель значительно снижлся до 67,2%. При прорастании опухоли в поверхностную мышцу (T2a) 5-летняя безрецидивная скорректированная выживаемость после цистэктомии составила 87,2%, а при инвазии

глубокого мышечного слоя (T2b) – 90,5%. В случае инвазии опухоли за пределы МП с макроскопическим прорастанием в паравезикальную клетчатку (pT3b) 5-летняя безрецидивная скорректированная выживаемость снижалась до 67,5%. Аналогичная тенденция отмечена и при изучении зависимости 5-летней безрецидивной скорректированной выживаемости от степени поражения реги-

онарных лимфоузлов. Выполнение в ходе РЦЭ регионарной лимфодиссекции позволяло при единичных и множественных регионарных метастазах добиться пятилетней безрецидивной скорректированной выживаемости, сравнимой с выживаемостью пациентов с интактными лимфоузлами, однако полученные различия не имели статистической значимости ( $p = 0,06703$ ).

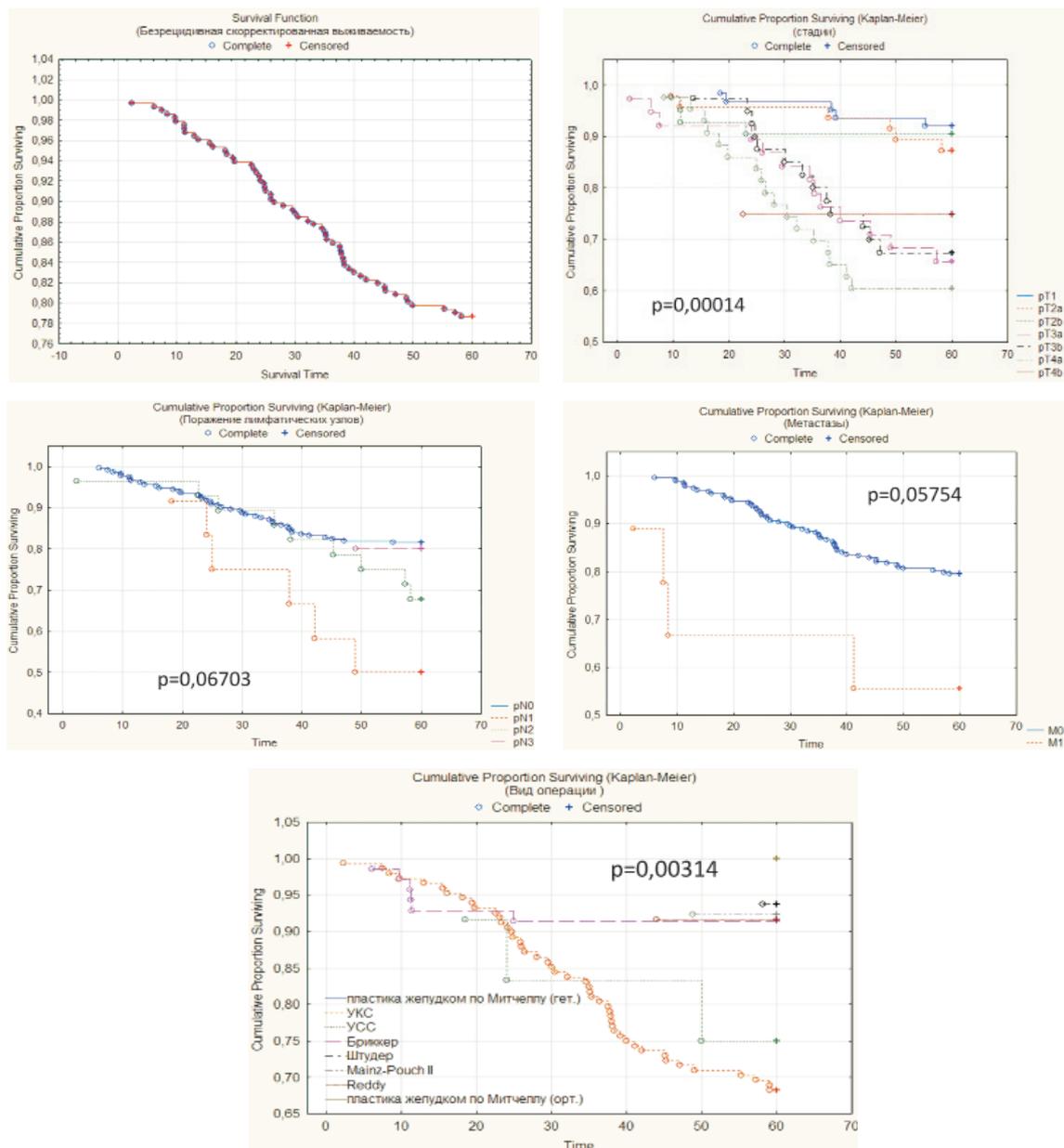


Рис. 4. Безрецидивная скорректированная выживаемость больных после РЦЭ (Каплан–Майер)

Несмотря на крайне низкую общую (наблюдаемую) пятилетнюю выживаемость больных РМП после РЦЭ с последующей уретрокутанео- и уретросигмостомией (28,4% и 25,0% соответственно), были достигнуты приемлемые показатели скоррек-

тированной (75,0 и 75,0% соответственно) и безрецидивной скорректированной (68,2 и 75,0% соответственно) выживаемости. Столь низкие показатели общей пятилетней выживаемости больных РМП связаны с неблагоприятными онкологическими

характеристиками, наличием тяжелой интеркуррентной патологии и преклонным возрастом больных.

### Выводы

Таким образом, выполнение одномоментной радикальной цистэктомии с различными методами отведения мочи обеспечивает общую – 51,6% (медиана выживаемости 16,9 мес.), скорректированную – 88,7% (медиана выживаемости 26,5 мес.), безрецидивную – 48,1% (медиана выживаемости 24,8 мес.) и безрецидивную скорректированную – 78,7% (медиана выживаемости 29,6 мес.) выживаемость больных РМП (T1-T4b). Неблагоприятными факторами, оказывающими влияние на показатели общей выживаемости, являются распространение онкологического процесса за пределы органа, поражение лимфатических узлов и метастатическое распространение процесса. Использование для реконструкции нижних мочевых путей после РЦЭ современных пластических методик позволило добиться статистически значимого повышения 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП (T1-T4b) с 25,0% после УКС и 75,0% после УСС до 78,6% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 61,5% *после* Mainz pouch II, до 75,0% после Reddy и *до* 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу ( $p = 0,000001$ ) и безрецидивной скорректированной выживаемости с 68,2% после УКС и 75,0% после УСС до 91,4% после операции Bricker, до 93,8% после Studer, до 92,3% *после* Mainz pouch II, до 91,7% после Reddy и *до* 100,0% после ортотопической и гетеротопической пластики желудком по Митчеллу ( $p = 0,00314$ ). Метод реконструкции мочевого резервуара не оказывает статистически значимого влияния на показатель 5-летней скорректированной выживаемости больных РМП ( $p = 0,06156$ ).

Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечаются у больных с опухолями, ограниченными МП, скорректированная 5-летняя выживаемость – 95,2%. При распространении опухоли МП за пределы органа данный показатель снижается при pT2a до 89,4%, pT3a до 71,1%, pT3b до 77,5%, pT4a до 60,5% и при pT4b до 75,0% ( $p = 0,00004$ ).

### Список литературы

1. Красный С.А. Радикальная цистэктомия в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // Онкологический журнал. 2009. – Т.3. – № 4 (12). – С. 7–15.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – 934 с.
3. Петрова Г.В. Характеристика и методы расчета статистических показателей применяемых в онкологии. Практическое пособие / Г.В. Петрова, О.В. Грецова, В.В. Старинский и др. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. – 39 с.
4. Gerharz E.W., Mansson A., Hunt S., Skinner E.C., Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis // J. Urol. 2005. no. 174(5). pp. 1729–36.
5. Hautmann R.E., De Petriconi Ft., Gottfried H.W. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup // J. Urol. 1999. no. 161(2). pp. 422–8.
6. Konety B.R., Dhawan V., Allareddy V., Joslyn S.A. Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer: data from the surveillance, epidemiology, and end results program // J. Urol. 2005. no. 73(6). pp. 2085–9.

### References

1. Krasnyi S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. Radical cystectomy in the treatment of malignant tumors of the bladder. Journal of Oncology. 2009. V.3. no. 4 (12). pp. 7–15.
2. Matveev B.P. Clinical Oncourlogy. Moscow: Publishing House «ABC Press», 2011. 934 p.
3. Petrova G.V., Gretsova O.V., Starinsky V.V. Characteristics and methods of calculation of statistical indicators used in oncology. Practical guide. M.: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, 2005. 39 p.
4. Gerharz E.W., Mansson A., Hunt S., Skinner E.C., Mansson W. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J. Urol. 2005. no. 174(5). pp. 1729–36.
5. Hautmann R.E., De Petriconi Ft., Gottfried H.W. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J. Urol. 1999. no. 161(2). pp. 422–8.
6. Konety B.R., Dhawan V., Allareddy V., Joslyn S.A. Impact of malpractice caps on use and outcomes of radical cystectomy for bladder cancer: data from the surveillance, epidemiology, and end results program. J. Urol. 2005. no. 73(6). pp. 2085–9.

### Рецензенты:

Дворниченко В.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Российская Федерация, г. Иркутск;

Лалетин В.Г., д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Российская Федерация, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.