

Анализ факторов прогноза у больных раком мочевого пузыря II стадии

В.Ю. Василевич, О.Г. Суконко, Л. В. Мириленко, А.И. Ролевич

ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

PROGNOSIS FACTORS ANALYSIS IN II STAGE BLADDER CANCER PATIENTS

V.U. Vasilevich, O.G. Sukonko, L.V. Mirilenko, A.I. Rolevich

Center of oncology and medical radiology named after N.N. Aleksandrov, Minsk, Belarus

Purpose. Investigate prognostic solemnity of the clinical and laboratory values of the II stage bladder cancer patients and develop a nomogram allowing to predict a clinical outcome of this patient category.

Materials and methods. Data of 299 BC patients, being treated in oncology center named after N.N. Aleksandrov since 1995 to 2002 were analysed retrospectively. The patients with transitional cell BC T2N0M0 (UICC classification 2002) treated according to a radical program with the use of organ-sparing or organ-removal method were included in the study. The organ-sparing treatment was undergone by approximately 250 patients (83,6%), cystectomy — 49 (16,4%). Observation period median amounted 62 months. Risk ratio (HR) and confidence interval (CI) were calculated. The calculations were performed by program complex STATISTICA 6.0. The obtained values of the risk ratio were used to develop a nomogram.

Results. Main 5-year probability of survival of the II stage bladder cancer patients included in the study mounted $70,9 \pm 2,8\%$. On basis of ratios obtained by multiple classification using multivariate regression model of the proportional risks of Kox, a nomogram of the prediction of the treatment results of the II stage bladder cancer patients was developed. A classification scale in what integer values in scores were awarded to gradations of the prognostic factors, is made. According to the given nomogram, a criterion can possess the value from 0 to 19 scores. The investigated body of 299 patients are distributed to 2 classes with the statistically significant discriminating long-term results of the treatment. 88 (29,4%) patients with the general 5-year probability of survival are attributed to unfavorable class, 211 (70,6%) patients with the probability of survival $82,1 \pm 2,8\%$ — to the favorable counterpart.

В Республике Беларусь ежегодно выявляют более 1000 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). В 2005 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря составила 10,8 на 100 000 жителей. В структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 4% и находится на третьем месте среди всех онкоурологических опухолей [1]. Существует два основных подхода к лечению РМП. При РМП без мышечной инвазии используют преимущественно органосохранные методы [2–8]. «Золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря считают радикальную цистэктомию.

Необходимость применения органосохраняющих методов лечения при выходе опухоли за пределы мочевого пузыря не вызывает сомнений, однако при лечении больных локализованным мышечно-инвазивным РМП может с успехом применяться органосохранное лечение. При использовании данной тактики у тщательно отобранных больных общая 5-летняя выживаемость сопоставима с результатами цистэктомии [9].

Тем не менее выбор оптимального метода лечения у конкретного больного весьма сложен. Существующая проблема определения тактики лечения больных РМП может быть решена благодаря исследованиям, направленным на выявление факторов прогноза исхода лечения РМП. Целью настоящего исследования является изучение прогностической значимости клинических и лабораторных показателей больных РМП II стадии и разработка номограм-

мы, позволяющей прогнозировать исход лечения этой категории больных.

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация 299 больных РМП, находившихся на лечении в ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1995 по 2002 г. В исследование были включены больные переходо-клеточным РМП T2N0M0 (классификация UICC 2002 г.), которым проводилось лечение по радикальной программе с использованием органосохранного или органосохраняющего подходов. До лечения все больные проходили стандартное обследование (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ, внутривенная урография, изотопная ренография, цистоскопия под наркозом с бимануальным исследованием и трансуретральная резекция). Органосохранное лечение было применено у 250 (83,6%) больных, цистэктомию — у 49 (16,4%).

Для исследования были выбраны следующие факторы: симптомы (дисурия, боли над лоном, макрогематурия), цистоскопическая картина, клинические данные (уретерогидронефроз, нарушение функции почек) и лабораторные показатели (гематологические и биохимические). Характеристика больных по рассмотренным параметрам представлена в табл. 1 и 2. Медиана времени наблюдения составила 62 мес. Прогностическая значимость изучаемых факторов, а также их совместное влияние на отдаленные результаты лечения определялись на основании моно- и многофак-

торного анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Вычислялись отношения рисков (HR) и 95% доверительный интервал (95% CI HR). Расчеты проводились с помощью программного комплекса STATISTICA 6.0. Полученные величины отношения рисков использовали при разработке номограммы.

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных II стадии РМП, включенных в исследование, составила $70,9 \pm 2,8\%$. Проведенный монофакторный анализ показал, что статистически значимое влияние на выживаемость из 38 изученных признаков оказывали 12 (табл. 3).

На основе коэффициентов, полученных при многофакторном анализе с использованием многомерной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, была разработана номограмма прогнозирования результатов лечения больных II стадии РМП. Построена классификационная шкала, в которой градациям прогностических факторов были присвоены целочисленные значения в баллах (табл. 4). Сумма баллов, полученных по этой шкале, является обобщенным критерием отнесения больного к прогностическим классам. По данной номограмме критерий может принимать значение от 0 до 19 баллов.

Увеличение значения критерия соответствует ухудшению прогноза. Величина, равная 6 баллам, принята в качестве порогового значения. При значении критерия менее 6 баллов больного можно отнести к благоприятному классу, при равном 6 и более — к неблагоприятному.

Исследуемая группа из 299 больных по разработанной номограмме распределяется на 2 класса со статистически значимо различающимися отдаленными результатами лечения. К неблагоприятному классу относят 88 (29,4%) больных с общей 5-летней выживаемостью $43,9 \pm 5,7\%$, к благоприятному — 211 (70,6%) больных с выживаемостью $82,1 \pm 2,8\%$. (см. рисунок).

Обсуждение

Способы лечения местно-распространенного, мышечно-инвазивного РМП в настоящее время являются предметом острых дискуссий. Радикальное хирургическое лечение травматично, сопровождается значительным числом осложнений, риском смерти и снижением качества жизни из-за несовершенства методов отведения мочи [10, 11].

Органосохраняющее лечение является хорошей альтернативой, обеспечивающей улучшение качества жизни. В ряде исследований показано, что при таком подходе можно получить благоприятные онкологические результаты лечения. Однако это требует нахождения критериев дифференцированного отбора больных [12, 13].

Критерии отбора больных должны определяться на основе изучения прогностической значимости

Таблица 1. Качественные показатели больных, включенных в исследование

Характеристика факторов	Число больных абс.	%
Пол		
мужчины	259	86,6
женщины	40	13,4
Дизурия	153	51,2
Гематурия	143	47,8
Боли	23	7,7
Уретерогидронефроз		
односторонний	42	14,0
двусторонний	12	4,0
Нарушение функции почек	86	28,8
Измененная слизистая	102	34,1
Число опухолей		
1	155	51,8
2	34	11,4
3 и более	110	36,8
Площадь поражения		
одна стенка	116	38,8
субтотальное	172	57,5
тотальное	11	3,7
Характер роста опухоли		
экзофитный	52	17,4
смешанный	203	67,9
инфильтративный	43	14,4
Тип опухоли		
ворсинчатая	183	61,2
солидная	52	17,4
инфильтративная	37	12,4
не определялась	27	9,0
Степень дифференцировки		
G1	85	28,4
G2	147	49,2
G3	67	22,4

показателей опухолевого процесса и факторов, характеризующих больного. Общепринято мнение, что независимыми факторами прогноза являются стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли. Степень влияния возраста, пола, клинических и лабораторных показателей в различных исследованиях оценивается по-разному [14–17].

Наше исследование подтверждает, что степень дифференцировки опухоли — один из основных факторов прогноза исхода лечения больных II стадией РМП. Так, в исследуемой группе больных 5-летняя выживаемость составила $84,0 \pm 4,1\%$ при высокодифференцированных опухолях, $69,7 \pm 4,1\%$ — при умеренно-дифференцированных и $56,7 \pm 6,2\%$ — при низкодифференцированных ($p < 0,001$).

Таблица 2. Количественные показатели больных, включенных в исследование

Характеристика признака	Медиана	Мин./макс.	25-й – 75-й проценти
Возраст	66	28–87	56–71
Размер опухоли	4,0	0,0–10,0	3,0–5,5
Эритроциты крови	4,6	1,5–6,1	4,1–5,0
Гемоглобин	138	44–180	126–151
Тромбоциты	224	97–825	180–284
Лейкоциты крови	8,0	3,4–22,4	6,5–9,8
Эозинофилы	2	0–10	1–4
Палочкоядерные	3	0–22	1–5
Сегментоядерные	62	22–87	55–69
Лимфоциты	27	7–66	19–32
Моноциты	6	0–23	4–9
СОЭ	12	2–67	6–21
Сахар крови	4,7	2,7–13,0	4,1–5,4
Общий белок	72,0	37,0–90,6	66,6–77,0
Мочевина	6,5	2,7–17,0	5,4–8,0
Удельный вес мочи	1014	1002–1030	1012–1018
Белок в моче	0,190	0,0–5,0	0,060–0,630
Эритроциты в моче	50	0–100	3–100
Лейкоциты в моче	5	0–100	2–22

Состояние верхних мочевых путей также оказывает существенное влияние на отдаленные результаты лечения. По нашим данным, нарушение функции почек и уретерогидронефроз с одной или двух сторон сопровождаются увеличением риска смерти в 2 раза ($HR=1,86$ и $2,01$ соответственно). Ряд авторов объясняют это наличием смешанного и инфильтративного характера роста опухоли [18].

Большое прогностическое значение имеют данные, полученные при цистоскопии: размер и характер роста опухоли, площадь поражения и состояние слизистой мочевого пузыря [19–21].

Как показало наше исследование, наличие изменений слизистой мочевого пузыря приводит к статистически значимому увеличению риска смерти ($95\% \text{ CI } HR = 1,2–2,7, p<0,005$).

Анализ влияния характера роста опухоли выявил следующие особенности: 5-летняя выживаемость больных выше при ворсинчатой опухоли; у больных при наличии солидного образования и инфильтра-

тивного характера роста опухоли величина риска смерти увеличилась в 1,5 раза ($p=0,012$).

Зафиксировано статистически значимое уменьшение выживаемости при размерах опухоли 5 см и более ($p=0,024$) и у больных с тотальным и субтотальным поражением мочевого пузыря ($p=0,011$). В то же время влияния количества опухолей на результаты лечения больных РМП не обнаружено.

Установлено существенное влияние на прогноз возраста больного, что подтверждает данные других исследователей [14].

При изучении лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) отмечена зависимость 5-летней выживаемости больных от степени протеинурии (наличие белка в моче $>0,5$ г/л) и эритроцитурии (эритроцитов >100 в 1-м поле зрения). При исследовании биохимического анализа крови выявлено статистически значимое уменьшение выживаемости у больных с повышенным уровнем мочевины (более $8,2$ ммоль/л). Влияния уровня гемоглобина в крови, количества эритроцитов, лейкоцитов и биохимических показателей на выживаемость больных II стадии РМП выявлено не было.

Также исследовали зависимость выживаемости больных РМП от таких признаков, как пол, длительность существования симптомов болезни до начала лечения, объем мочевого пузыря, температура тела, СОЭ, уровень глюкозы и билирубина в крови, удельный вес мочи и ее реакция. В результате проведенного исследования не было установлено статистически значимого влияния на исход лечения ни одного из этих показателей.

Данные о влиянии отдельных прогностических факторов могут использоваться при выборе тактики лечения и обосновании применения органосохранного либо органорезецирующего методов. Однако целесообразно учитывать комплексное влияние факторов на прогноз исхода заболевания.

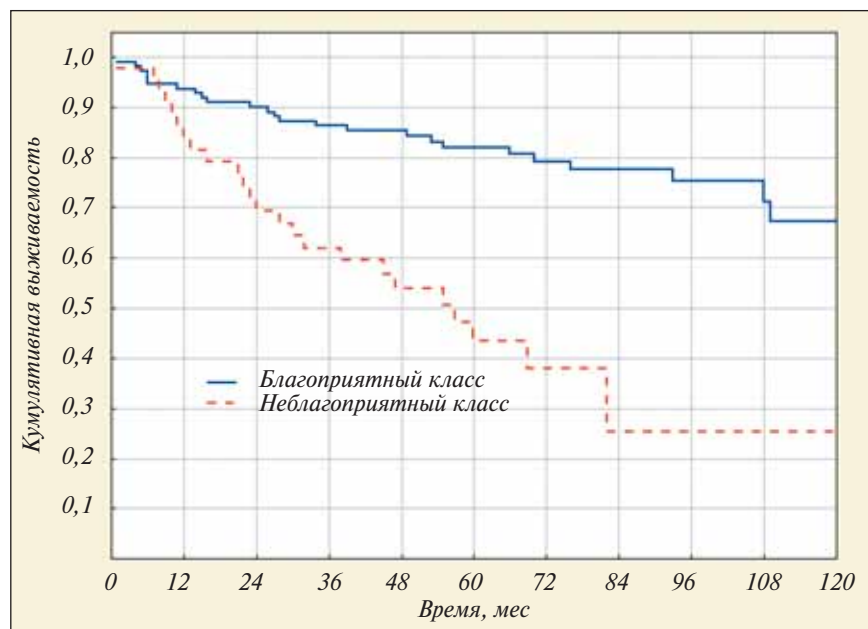
Выводы

В результате данного исследования выявлено статистически значимое влияние отдельных прогно-

Таблица 3. Результаты монофакторного анализа

Параметр	HR	95% CI	p
Степень дифференцировки: G1, G2, G3	1,80	1,35–2,41	0,001
Уретерогидронефроз: нет, есть	2,01	1,28–3,16	0,002
Нарушение функции почек: нет, есть	1,86	1,23–2,82	0,003
Тип опухоли: ворсинчатая, солидная, инфильтративная	1,49	1,15–1,95	0,003
Поражение слизистой: нет, есть	1,79	1,19–2,68	0,005
Мочевина (ммоль/л): <8,3; от 8,3 до 10; >10	1,48	1,10–2,00	0,009
Локализация: одна стенка, субтотальное, тотальное поражение	1,60	1,11–2,31	0,011
Характер роста опухоли: экзофитный, смешанный, инфильтративный	1,57	1,11–2,24	0,012
Возраст: <60 лет, ≥60 лет	1,86	1,13–3,04	0,014
Размер опухоли: <5см, ≥5см	1,64	1,07–2,51	0,024
Белок в моче (г/л): <0,02; от 0,02 до 0,5; ≥0,5	1,38	1,04–1,84	0,026
Эритроциты в моче: <100; ≥100	1,54	1,03–2,31	0,036

Примечание. HR — hazard ratio (относительный риск); CI — confidence interval (доверительный интервал).



Общая выживаемость в прогностических классах

стических факторов на результаты лечения. К этим факторам относятся: размер, площадь поражения, характер роста, степень дифференцировки и тип опухоли.

Таблица 4. Разработанная номограмма

Показатель	Величина балла
Возраст, годы	
до 60	0
60–79	1
80 и более	7
Уретерогидронефроз	
нет	0
односторонний	1
двусторонний	2
Локализация опухоли	
одна стенка	0
субтотальная	1
тотальная	3
Размер опухоли	
до 5 см	0
5 см и более	1
Тип опухоли	
ворсинчатая	0
солидная	2
инфильтративная	2
Степень дифференцировки	
высокая	0
умеренная	1
низкая	4
Сумма	0–19

ли, наличие уретерогидронефроза, возраст, поражение слизистой, уремия, эритроцитурия и протеинурия.

Изучение совместного влияния факторов прогноза на исход заболевания позволило разработать номограмму, с помощью которой больного можно отнести к одному из двух классов с существенно отличающимися показателями общей выживаемости. Распределение по прогностическим классам позволит оптимизировать лечение больных II стадии РМП. В благоприятном классе возможно применение органосохраняющих методов. При неблагоприятном прогнозе показано органосохраняющее лечение. Вы-

яснение роли адъювантной терапии в этой подгруппе больных требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996–2005 гг. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2006.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001. с. 2–5.
3. Fujii Y., Kawakami S., Koga F. et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92:559–62.
4. Zieger K., Wolf H., Olsen P.R., Hojgaard K. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85:824–8.
5. Borhan A., Reeder J.E., O'Connell M.J. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169:2106–9.
6. Soloway M., Bruck D.S., Kim S.S. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003;170:438–41.
7. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
8. Sengupta S., Blute M.L. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2006;67(3 Suppl1):48–54.
9. Gospodarowicz M. Radiotherapy and Organ Preservation in Bladder Cancer: Are We Ignoring the Evidence? *J Clin Oncol* 2002;14:3048–50.
10. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006;175:886–90.
11. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complication of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007; 51:397–402.
12. Michaelson M.D., Shipley W.U., Heney N.M. et al. Selective bladder preservation for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2004; 90:578–81.
13. Rosenberg J.E., Carroll P.R., Small E.J. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174:14–20.
14. Weizer A.Z., Joshi D., Daignault S. et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1287–93.
15. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
16. Palou J. Patient risk profiles: prognostic factors of recurrence and progression. *Eur Urol Suppl* 2006;5:648–53.
17. Wazait H.D., Al-Bhueissi S.Z., Patel H.R. et al. Long-term surveillance of bladder tumours: current practice in the United Kingdom and Ireland. *Eur Urol* 2003;43:485–8.
18. Leibovitch L., Ben-Chaim J., Ramon J. et al. The significance of urethral obstruction in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Surg Oncol* 1993;52:31.
19. Wallace A. Superficial bladder cancer. *Comprehensive Urology*. Ed. by R.M. Weiss, N.J.R. George, P.H. O'Reilly; 2001. p. 363–73.
20. Tinzl M., Marberger M. Urinary Markers for Detecting Bladder Cancer. *EAU Update Series* 2003;1(2):64–70.
21. Satoh E., Miyao N., Tachiki H. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *J. Urol* 2002;41:178–81.

Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря

В.Н. Павлов¹, С.М. Измайлова¹, А.А. Измайлов¹, Т.В. Викторова^{1,2}

¹ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава;

²Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа

GENETIC FACTORS ROLE IN FORMATION OF MALIGNANT NEOPLASIA OF URINARY BLADDER

V.N. Pavlov¹, S.M. Izmaylova¹, A.A. Izmaylov¹, T.V. Viktorova^{1,2}

¹Public education institution of the higher professional education Bashkir public medical university, Ufa city;

²Genetics and biochemistry institution, Ufa city

Malignant neoplasias are one of the most complicated medical and social problems. According to WHO data, about 3% of the all malignant neoplasias are comprised of bladder cancer (BC). According to numerous epidemiological studies, up to 90% of the all malignant neoplasias arise due to hostilities impacts and accumulation of genotoxic substances as well as carcinogens and mutagens. The main genetic factors are considered and their impact on the bladder malignant neoplasias formation is analysed in the article. The given data testify to the important role of the xenobiotics detoxication enzymes, gene methylation state, cytokines activity in the development of the tumor processes and specifically BC.

Урологические заболевания представляют серьезную социальную, медицинскую и экономическую проблему. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, болезни мочеполовой системы к концу 1990-х годов составили до 7–10% общих показателей заболеваемости населения. Среди болезней мочеполовой системы можно выделить группу заболеваний, наиболее значимых в медико-демографическом, социальном и экономическом отношении. К ним относят и злокачественные новообразования [1].

По данным ВОЗ, около 3% всех злокачественных заболеваний составляет рак мочевого пузыря (РМП).

По темпам прироста среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 2-е место после рака предстательной железы. В 2005 г. «грубый» показатель заболеваемости РМП был равен 8,94 на 100 тыс. населения, прирост за последние 10 лет достиг 27% [2].

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям практически все широко распространенные заболевания, включая до 90% всех злокачественных новообразований, в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов [3, 4].