DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

CC BY 4.0

Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

В.А. Атдуев[1, 2], Д.С. Ледяев[1, 2], Ю.О. Любарская[1], Н.В. Приходько[1], К.А. Атдуев[1], З.К. Кушаев[1], Д.К. Липатов[1]

[1]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 603001 Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., 2;
[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Денис Сергеевич Ледяев *ledyaevd@gmail.com*

Введение. Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с проведением неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) остается основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Несмотря на совершенствование техники выполнения РЦЭ и проведение периоперационной системной терапии, количество локальных рецидивов и системного прогрессирования остается высоким. Поиск предикторов эффективности проводимого лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря является актуальной задачей.
Цель исследования – проанализировать отдаленные онкологические результаты РЦЭ в группах больных с проведенной НАПХТ на основе цисплатина и без таковой.
Материалы и методы. Ретроспективно оценены онкологические результаты лечения 214 больных, перенесших РЦЭ с различными вариантами деривации мочи. НАПХТ в объеме 4 циклов цисплатин + гемцитабин проведена 73 пациентам (группа 1, исследуемая). Определяли общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Отрезки времени до исходов (смерть пациента, радиологически доказанный рецидив или прогрессия) рассчитывали от даты оперативного вмешательства.
Результаты. Всем 214 больным выполнена РЦЭ с расширенной лимфаденэктомией. В группе 1 полный ответ (урТ0) получен у 21 (28,8 %) пациента, частичный ответ – у 20 (27,4 %), ответа на терапию не было у 32 (43,8 %) больных. Медиана ОВ в этой группе не достигнута, 5-летняя ОВ составила 62 %. В группе 2 (без НАПХТ) медиана ОВ составила 42 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 14,1–69,8; *p* = 0,027). Медиана БРВ в группе 1 не достигнута, 5-летняя БРВ составила 64,2 % (*p* = 0,032), в группе 2 медиана БРВ – 53 мес (95 % ДИ 26,2–79,8). Результаты регрессионного анализа Кокса показали, что наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает риск рецидива в 3,64 раза (95 % ДИ 1,3–10,2; *p* = 0,014). Значимым фактором, влияющим на риск рецидива, является также наличие метастазов в 2 лимфатических узлах и более (отношение рисков для статуса pN2 3,8; 95 % ДИ 2,1–6,9; *p* <0,001). Пациенты, получавшие НАПХТ имели значительно более низкий риск развития рецидива (отношение рисков 0,541; 95 % ДИ 0,3–0,96; *p* = 0,037). Качество гистологического ответа значимо влияло на БРВ (отношение рисков при частичном ответе 0,283; 95 % ДИ 0,08–1,0; *p* = 0,05, отношение рисков при полном ответе 0,087; 95 % ДИ 0,01–0,67; *p* = 0,019).
Заключение. Предикторами выживаемости больных после РЦЭ являются Т-стадия, N-статус (метастазы в 2 лимфатических узлах и более), наличие лимфоваскулярной инвазии. Проведение НАПХТ значимо увеличивает ОВ и БРВ. Фактором, сильнее других увеличивающим БРВ больных после РЦЭ, является полнота гистологического ответа на НАПХТ.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, неоадъювантная химиотерапия

Для цитирования: Атдуев В.А., Ледяев Д.С., Любарская Ю.О. и др. Отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии с неоадъювантной полихимиотерапией у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):113–23.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

Long-term oncological outcomes of radical cystectomy with neoadjuvant polychemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer

V.A. Atduev[1, 2], D.S. Ledyaev[1, 2], Yu.O. Lyubarskaya[1], N.V. Prikhod'ko[1], K.A. Atduev[1], Z.K. Kushaev[1], D.K. Lipatov[1]

[1]Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; 2 Nizhne-Volzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;
[2]Privolzhsky District Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Ploshchad' Minina I Pozharskogo, Nizhny Novgorod 603005, Russia

Contacts: Denis Sergeevich Ledyaev *ledyaevd@gmail.com*

Background. Radical cystectomy (RC) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the main treatment approach in muscle-invasive bladder cancer. Despite improvement in RC techniques and postoperative systemic therapy, the number of local recurrences and cases of systemic progression remains high. The search for predictors of treatment efficacy in muscle-invasive bladder cancer remains an important problem.
Aim. To analyze long-term oncological outcomes of RC in patient groups with and without cisplatin-based NACT.
Materials and methods. Oncological outcomes of treatment of 214 patients who underwent RC with various urinary diversions were retrospectively analyzed. NACT in the form of 4 cycles of cisplatin + gemcitabine was administered to 73 patients (group 1, treatment). Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated. Time to outcome (patient death, radiologically confirmed recurrence or progression) were calculated from the date of surgical intervention.
Results. All 214 patients underwent RC with extended lymph node dissection. In group 1, complete response (ypT0) was observed in 21 (28.8 %) patients, partial response in 20 (27.4 %) patients; 32 (43.8 %) patients did not respond to therapy. Median OS in this group was not reached, 5-year OS was 62 %. In the control group (without NACT), median OS was 42 months (95 % confidence interval (CI)14.1–69.8; $p = 0.027$). Median PFS in group 1 was not reached, 5-year PFS was 64.2 % ($p = 0.032$); in the control group, median PFS was 53 months (95 % CI 26.2–79.8). Results of Cox regression show that lymphovascular invasion increases the risk of recurrence 3.64-fold (95 % confidence interval 1.3–10.2; $p = 0.014$). Additionally, metastases in 2 or more lymph nodes also significantly affect the risk of recurrence (hazard ratio for pN2 status 3.8; 95 % CI 2.1–6.9; $p < 0.001$). Patients receiving NACT had significantly lower risk of recurrence (hazard ratio 0.541; 95 % CI 0.3–0.96; $p = 0.037$). The quality of histological response significantly affected PFS (hazard ratio for partial response 0.283; 95 % CI 0.08–1.0; $p = 0.05$, hazard ratio for complete response 0.087; 95 % CI 0.01–0.67; $p = 0.019$).
Conclusion. Predictors for patient survival after RC are T stage, N status (metastases in 2 or more lymph nodes), lymphovascular invasion. NACT significantly increases OS and PFS. Completeness of histological response to NACT is the factor improving PFS after PC the most.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Atduev V.A., Ledyaev D.S., Lyubarskaya Yu.O. et al. Long-term oncological outcomes of radical cystectomy with neoadjuvant polychemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):113–23. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-113-123

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является 10-м по распространенности злокачественным новообразованием. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 573 тыс. новых случаев РМП и 213 тыс. смертей от него. Более 3/4 новых случаев РМП пришлось на мужчин. У них РМП является 6-м по распространенности видом рака, у женщин – 17-м. Самые высокие показатели заболеваемости РМП отмечены в развитых странах [1, 2]. Количество случаев РМП растет, достигнув в РФ 17 326 на 100 тыс. населения в 2023 г. [3]. При этом около 25 % впервые выявленных больных имеют мышечно-инвазивную форму РМП (МИРМП) [4].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) остается основным методом лечения МИРМП. Цисплатинсодержащая полихимиотерапия в настоящее время является одной из стандартных схем для проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и увеличивает выживаемость пациентов после РЦЭ [4–6]. Несмотря на совершенствование технологий выполнения РЦЭ и проведение периоперационной системной терапии, количество локальных рецидивов и системного прогрессирования после РЦЭ остается высоким [7, 8]. Рецидивы заболевания после радикального хирургического лечения, по данным разных авторов, развиваются у 62 % пациентов с местно-распространенными формами и у 70 % пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов [9–11]. В связи с этим поиск предикторов эффективности проводимого лечения при МИРМП остается актуальной задачей.

Цель исследования – проанализировать отдаленные онкологические результаты РЦЭ в группах больных с проведенной НАПХТ на основе цисплатина и без таковой.

Материалы и методы

Ретроспективно оценены онкологические результаты лечения 214 больных, перенесших в урологической клинике Приволжского окружного медицинского центра РЦЭ с различными вариантами деривации мочи с 2016 по 2023 г. В исследование вошли пациенты, у которых удалось верифицировать полные данные, необходимые для проведения анализа. У всех больных гистологически доказан МИРМП. В группе из 73 пациентов (группа 1, исследуемая) провели НАПХТ в объеме 4 курсов цисплатин 70 мг/м^2 + гемцитабин 1000 мг/м^2 (1-й и 8-й дни) каждые 3 нед у 59 пациентов и 3 курсов в этом же режиме у 14 пациентов. Редукцию дозы цисплатина не проводили. Больных, получивших менее 3 курсов НАПХТ, в исследование не включали. Всем пациентам после окончания НАПХТ до РЦЭ повторно проводили радиологическую оценку. Случаев прогрессирования на фоне НАПХТ или отказов от РЦЭ после НАПХТ не было. У 141 пациента НАПХТ не проводили (группа 2, контрольная) в связи с тем, что у них имелись те или иные противопоказания. Около 20 % пациентов контрольной группы отказались от НАПХТ. В остальных случаях НАПХТ не проводили в силу необходимости выполнения срочного оперативного лечения (плохо контролируемые кровотечения, тампонада мочевого пузыря, выраженная инфравезикальная обструкция).

Гистологический ответ на терапию оценивали у всех пациентов, получавших НАПХТ. Для этого после НАПХТ из места локализации опухоли (при ее наличии) или из области рубца после первичной трансуретральной резекции мочевого пузыря *ex vivo* выполняли вырезку. Также выполняли полифокальную биопсию из всех стенок, тригональной зоны и верхушки мочевого пузыря и изучали края резекции уретры и мочеточников. За полный ответ принимали отсутствие опухоли (в том числе опухоли *in situ* (Tis)) во всех исследованных участках мочевого пузыря или ее тотальный некроз и статус N0. За частичный ответ – уменьшение клинической стадии T. Отсутствием ответа считали наличие опухолевой ткани без тотального некроза, очагов Tis или метастатическое поражение удаленных лимфатических узлов.

С помощью метода Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста определяли общую (ОВ), безрецидивную (БРВ) и опухолеспецифическую (ОСВ) выживаемость. Отрезки времени до исходов (смерть пациента или радиологически доказанная прогрессия) рассчитывали от даты оперативного вмешательства. Для выявления факторов прогноза рисков рецидива заболевания или смерти пациента использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистические расчеты проводили в программе IPSS Statistics v.21.0.

Результаты

Всем 214 больным выполнена РЦЭ с расширенной лимфаденэктомией. Медиана количества удаленных лимфатических узлов в группе 1 составила 28 (95 % доверительный интервал (ДИ) 25,4–31,6), в группе 2 – 29 (95 % ДИ 27,7–33,6; $p = 0{,}306$). При морфологическом исследовании метастазы в лимфатических узлах (pN+) выявлены у 58 (27,1 %) пациентов: 19 (27,4 %) в группе 1 и 39 (27,7 %) в группе 2. Патологическая стадия pT в группах значимо различалась в связи с наличием в группе 1 пациентов с полным ответом на НАПХТ и статусом ypT0N0 (22 пациента).

Значимых различий в группах в зависимости от примененных методов деривации мочи не было ($p = 0{,}686$). Медиана возраста пациентов в группе 1 составила 61 год (95 % ДИ 59,2–63,2), в группе 2 – 64 года (95 % ДИ 62,2–65,5; $p = 0{,}058$). Женщин в обеих группах было меньше; по возрасту, индексу Кетле, значениям клиренса креатинина крови по Кокрофту–Голту и клинической стадии cT группы были статистически сопоставимы.

Клинически значимый гидронефроз, потребовавший выполнения нефростомии в дооперационном периоде, был выявлен в 34 % случаев в группе 1 и в 39,7 % случаев в группе 2 ($p = 0{,}446$). Уровень гемоглобина перед РЦЭ в группе 1 (среднее значение 119,39 ± 2,23 г/л) был несколько ниже, чем в группе 2 (среднее значение 128,44 ± 2,1 г/л; $p = 0{,}007$), что можно связать с развитием анемии у большинства больных на этапах проведения НАПХТ, однако к моменту операции уровень гемоглобина всех пациентов был компенсирован, его медиана в группе 1 до операции составила 118 г/л (95 % ДИ 114,6–123,7) (табл. 1).

В группе 1 полный ответ (pT0) получен у 21 (28,8 %) больного, частичный – у 20 (27,4 %), не было ответа на терапию у 32 (43,8 %) пациентов. Положительный хирургический край не отмечен ни в одном случае. Лимфоваскулярная инвазия выявлена в 17,8 % случаев в группе 1 и в 14,2 % случаев в группе 2 ($p = 0{,}805$) (табл. 2).

Медиана ОВ в общей группе пациентов ($n = 214$) составила 61 мес (95 % ДИ 43,8–78,2), медиана БРВ – 75 мес (95 % ДИ 60,1–79,2). Пятилетняя БРВ в общей группе значимо зависела от стадии pT: при pT0 – 81,3 %, pT1 – 81,3 %, pT2 – 73,5 %, pT3 – 53,0 %, pT4 – 16,6 %; $p < 0{,}001$ (рис. 1), а также от статуса pN. Медиана БРВ при pN0 составила 75 мес (95 % ДИ

Таблица 1. *Периоперационная характеристика пациентов (n = 214)*
Table 1. *Perioperative characteristics of patients (n = 214)*

Характеристика Characteristic	Группа 1, *n* = 73 Group 1, *n* = 73	Группа 2, *n* = 141 Group 2, *n* = 141	*p*
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%): мужской male женский female	 61 (83,6) 12 (16,4)	 104 (73,8) 37 (26,2)	0,106
Возраст, медиана (95 % доверительный интервал), лет Age, median (95 % confidence interval), years	61,0 (59,2–63,2)	64,0 (62,2–65,5)	0,058
Стадия cT, *n* (%): cT stage, *n* (%): 2 3 4	 23 (31,5) 40 (54,8) 10 (13,7)	 57 (40,4) 66 (46,8) 18 (12,8)	0,107
Стадия cN, *n* (%): cN stage, *n* (%): 0 1 2	 62 (85,0) 8 (10,9) 3 (4,1)	 128 (90,8) 10 (7,1) 3 (2,1)	0,196
Индекс Кетле, медиана, кг/м^2 Quetelet's index, median, kg/m^2	27,3	26,2	0,262
Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту, медиана, мл/мин Creatinine clearance per the Cockcroft and Gault formula, median, mL/min	74,05	66,32	0,223
Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, медиана, мл/мин/1,73 м^2 Glomerular filtration rate per CKD-EPI, median, mL/min/1.73m^2	64,0	63,1	0,925
Предоперационный гидронефроз, *n* (%): Preoperative hydronephrosis, *n* (%): есть presence нет absence	 29 (39,7) 44 (60,3)	 48 (34,0) 93 (66,0)	0,446
Среднее содержание гемоглобина до операции, г/л Mean of hemoglobin content before surgery, g/L	119,39 ± 2,23	128,44 ± 2,1	0,007
Вид деривации мочи, *n* (%): Urinary diversion type, *n* (%): ортотопический резервуар orthotopic neobladder илиум кондуит ileal conduit уретерокутанеостомия cutaneous urinary diversion	 45 (61,6) 21 (28,7) 7 (9,7)	 78 (55,3) 54 (38,4) 9 (6,3)	0,686
Средняя продолжительность операции, мин Mean operative time, min	223,34 ± 7,6	235,58 ± 5,6	0,225
Средний объем кровопотери, мл Mean blood loss volume, mL	555,68 ± 60,1	500,39 ± 31,3	0,37

Примечание. *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Коллаборация по эпидемиологии хронической болезни почек.*
Note. *CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.*

Таблица 2. *Послеоперационные патоморфологические характеристики пациентов (n = 214). Сравнение выполнено с использованием χ^2-критерия и U-критерия (U-тест)*

Table 2. *Postoperative pathomorphological characteristics (n = 214). Comparison was performed using the χ^2-criterion and U-criterion (U-test)*

Характеристика Characteristic	Группа 1, *n* = 73 Group 1, *n* = 73	Группа 2, *n* = 141 Group 2, *n* = 141	*p*
Стадия pT, *n* (%): pT stage, *n* (%): 0 1 2a, b 3a, b 4a	 22 (30,1) 8 (11,0) 18 (24,7) 5 (6,8) 20 (27,4)	 1 (0,7) 15 (10,6) 40 (28,4) 38 (27) 47 (33,3)	<0,001
Статус pN, *n* (%): pN stage, *n* (%): 0 1 2 3	 54 (74,0) 7 (9,6) 10 (13,7) 2 (2,7)	 102 (72,3) 14 (9,9) 22 (15,6) 3 (2,1)	0,776
Количество удаленных лимфатических узлов, медиана (95 % доверительный интервал) Number of dissected lymph nodes, median (95 % confidence interval)	28 (25,4–31,5)	29 (27,7–33,6)	0,306
Лимфоваскулярная инвазия, *n* (%): Lymphovascular invasion, *n* (%): не выявлена absence выявлена presence	 60 (82,2) 13 (17,8)	 121 (85,8) 20 (14,2)	0,805

60,1–79,2), при pN+ – 16 мес (95 % ДИ 11,4–20,6; *p* <0,001) (рис. 2). При наличии лимфоваскулярной инвазии 5-летняя БРВ составила 28,3 % (медиана – 14 мес), при отсутствии – 73,0 % (медиана не достигнута); *p* <0,001 (рис. 3).

Медиана ОВ в группе 1 не достигнута, а группе 2 составила 42 мес (95 % ДИ 14,1–69,8; *p* = 0,027). Пятилетняя ОВ составила 62 % в группе 1 и 47,1 % в группе 2. Медиана БРВ в группе 1 не достигнута, в группе 2 составила 53 мес (95 % ДИ 26,2–79,8). Пятилетняя БРВ в группе 1 – 64,2 % (*p* = 0,032), в группе 2 – 49,3 %. Пятилетняя ОСВ в группе 1 – 75,2 % (медиана не достигнута). В группе 2 медиана ОСВ составила 64 мес (95 % ДИ 42,1–85,9; *p* = 0,031).

Таким образом, пациенты после проведения НАПХТ выигрывают именно в долгосрочном периоде наблюдения по сравнению с пациентами, не получавшими цисплатинсодержащую терапию (табл. 3).

При проведении регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, значимо влияющих на риск развития рецидива заболевания (табл. 4), оказалось, что наличие лимфоваскулярной инвазии увеличивает данный риск в 3,64 раза. Наличие метастатического поражения лимфатических узлов также чаще приводит к развитию рецидива (отношение рисков (ОР) 2,61). Причем результат категориального анализа показал, что значимым фактором является наличие метастазов в 2 лимфатических узлах и более (ОР для статуса pN2 3,8; 95 % ДИ 2,1–6,9; *p* <0,001). У пациентов, получавших в предоперационном периоде НАПХТ, риск развития рецидива был значительно ниже (ОР 0,541). Однако дальнейшая оценка результатов лечения в группе пациентов, получавших цисплатинсодержащую НАПХТ, показала, что именно наличие качественного гистологического ответа является залогом длительного отсутствия рецидива заболевания (ОР частичного ответа 0,283; 95 % ДИ 0,08–1,0; *p* = 0,05, ОР полного ответа 0,087; 95 % ДИ 0,011–0,668; *p* = 0,019).

Среди пациентов, получавших цисплатинсодержащую НАПХТ, 5-летняя БРВ у пациентов с полным ответом составила 93,3 % (медиана не достигнута), с частичным ответом – 69,2 % (медиана не достигнута), у пациентов без ответа на НАПХТ не превысила 47,2 % (медиана 33 мес; 95 % ДИ 26,3–47,5; *p* = 0,003) (рис. 4).

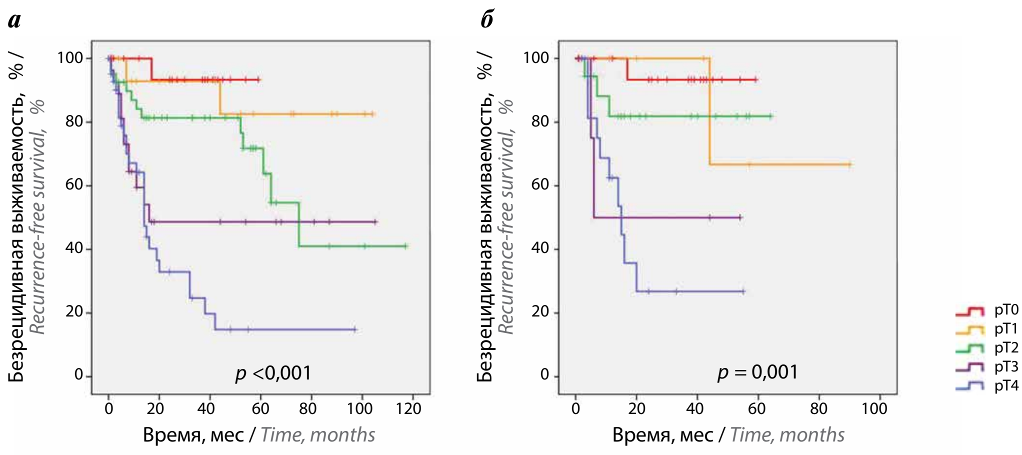

Рис. 1. *Зависимость безрецидивной выживаемости от стадии pT: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 1. *Dependence of recurrence-free survival on pathological T stage: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

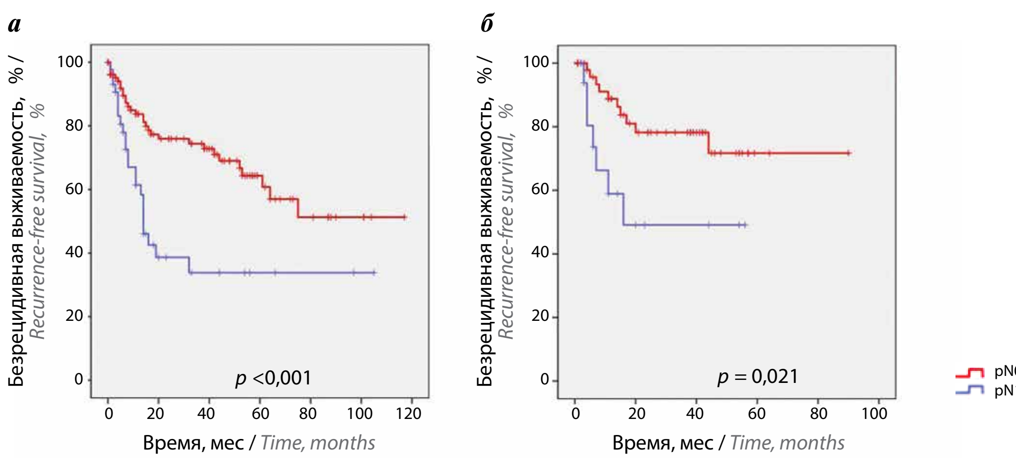

Рис. 2. *Зависимость безрецидивной выживаемости от статуса pN: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 2. *Dependence of recurrence-free survival on pathological N stage: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

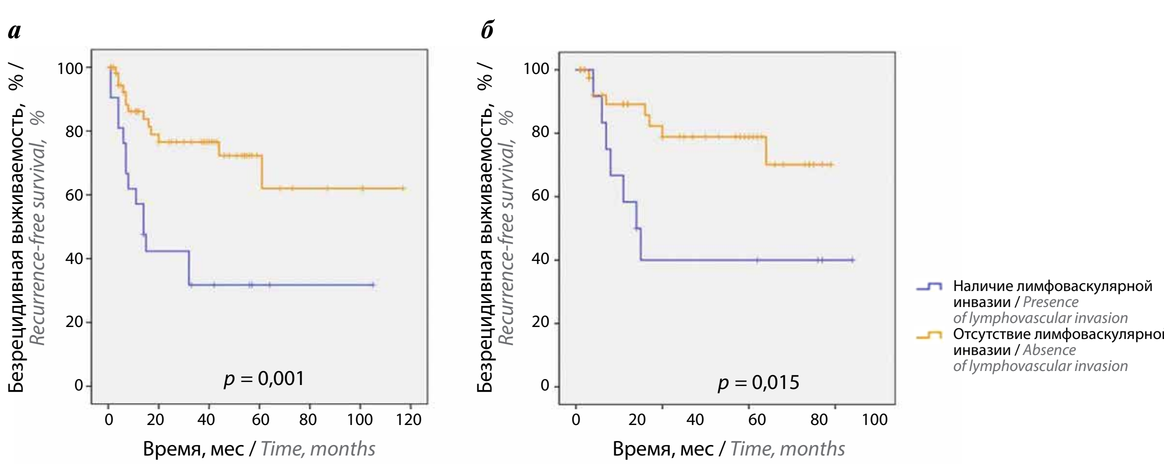

Рис. 3. *Зависимость безрецидивной выживаемости от наличия лимфоваскулярной инвазии: а – в общей когорте пациентов, n = 214; б – после неоадъювантной химиотерапии, n = 73*
Fig. 3. *Dependence of recurrence-free survival on the presence of lymphovascular invasion: a – in all patient groups, n = 214; б – after neoadjuvant therapy, n = 73*

Таблица 3. *Оценка общей и безрецидивной выживаемости после радикальной цистэктомии в группах (n = 214)*

Table 3. *Overall and recurrence-free survival after radical cystectomy in all groups of patients (n = 214)*

Показатель Characteristic	Группа 1, *n* = 73 Group 1, *n* = 73	Группа 2, *n* = 141 Group 2, *n* = 141	*p*
Общая выживаемость, %: Overall survival, %: 12 мес 12 months 24 мес 24 months 60 мес 60 months	82,5 69,7 62,0	75,0 57,9 44,4	0,027
Безрецидивная выживаемость, %: Recurrence-free survival, %: 12 мес 12 months 24 мес 24 months 60 мес 60 months	83,9 73,9 71,3	73,7 60 49,3	0,032

Таблица 4. *Оценка влияния различных факторов на риск развития рецидива заболевания у пациентов после радикальной цистэктомии*

Table 4. *Evaluation of the influence of various factors on the risk of recurrence in patients after radical cystectomy*

Фактор Factor	*n*	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	*p*
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	214	3,644	1,304–10,186	0,014
Статус pN pN stage	214	2,613	1,52–4,49	0,001
Статус pN: pN stage: N0 N1 N2	214	1,084 3,812	0,381–3,081 2,108–6,895	0,88 <0,001
Количество удаленных лимфатических узлов Number of dissected lymph nodes	214	0,991	0,96–1,023	0,586
Проведение неоадъювантной полихимиотерапии Administration of neoadjuvant polychemotherapy	73	0,541	0,303–0,963	0,037
Гистологический ответ: Pathological response: отсутствует no response частичный partial полный complete	73	– 0,283 0,087	– 0,08–1,00 0,011–0,668	 0,05 0,019

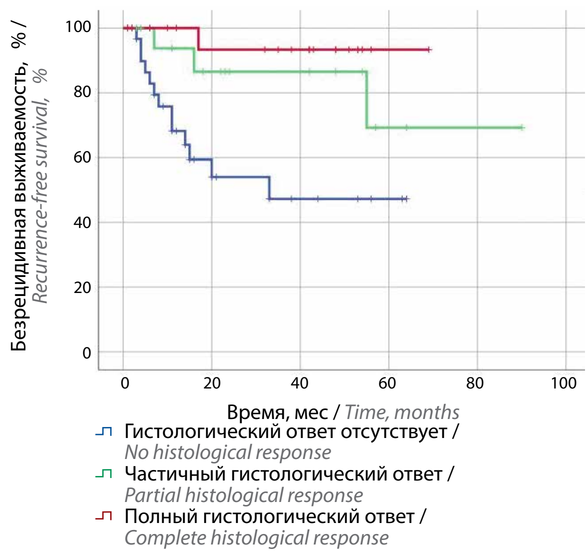

Рис. 4. *Зависимость безрецидивной выживаемости от гистологического ответа на неоадъювантную химиотерапию (n = 73)*
Fig. 4. *Dependence of recurrence-free survival on histological response after neoadjuvant chemotherapy (n = 73)*

Обсуждение

Радикальная цистэктомия остается стандартом лечения МИРМП, обеспечивая отличный локальный контроль над заболеванием, однако 10-летняя выживаемость без прогрессирования при проведении только хирургического лечения колеблется от 44,3 до 93 % в зависимости от стадии pT, при наличии местно-распространенной опухоли не превышает 36,6 %, а при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов снижается до 16,7 %, что подтверждает необходимость системного лечения таких пациентов [12–14]. В нашем исследовании медиана 5-летней выживаемости в общей группе составила 61 мес, а 10-летняя выживаемость – 52,7 %. Выявлена зависимость 5-летней БРВ в общей группе от pT-стадии опухоли (81 % при pT0–1 и 53 % – при pT3).

Одним из путей улучшения показателей выживаемости больных после РЦЭ является проведение НАПХТ, потенциальными преимуществами которой являются снижение стадии опухоли и цистотоксическое воздействие на клинически и радиологически неопределяемые микрометастазы опухоли. Несмотря на применение НАПХТ в различных режимах уже более 40 лет [15], далеко не во всех исследованиях удалось доказать ее преимущество [16], а результаты метаанализов показали, что она обеспечивает увеличение ОВ всего на 5–7 % [17, 18]. С учетом потенциальных побочных эффектов и отсутствия объективных предикторов эффективности данный вид лечения не получил широкого распространения [19, 20].

Стандартными схемами НАПХТ являются GC (гемцитабин + цисплатин), MVAC (метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин), DD-MVAC (высокодозный MVAC) и MCV (метотрексат + цисплатин + винбластин + кальция фолинат), причем наибольшее распространение получили схемы GC и DD-MVAC [21].

По данным некоторых исследований, схема DD-MVAC обеспечивает высокоэффективный локальный контроль (частота полного ответа, снижение стадии ypT) [22], при этом 3-летняя выживаемость без прогрессирования по этой схеме достигает 69 %, превышая аналогичные показатели в группе GC (58 %) [8]. В то же время известно, что такие нежелательные явления, как гематологическая токсичность, астения, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, значительно более выражены при проведении необходимых 6 циклов DD-MVAC, чем при проведении 3–4 циклов НАПХТ по схеме GC [22], что может значительно затруднить подготовку пациента и отдалить радикальное оперативное лечение. Наконец, показатели 5-летней ОВ в группах GC и DD-MVAC сопоставимы [23]. Таким образом, схема GC при значительно меньшей токсичности может обеспечить должный онкологический результат [24]. В нашем исследовании НАПХТ по схеме GC достоверно увеличила ОВ: медиана с НАПХТ составила 61 мес (95 % ДИ 43,8–78,2), без НАПХТ – 42 мес (95 % ДИ 14,1–69,8; $p = 0{,}027$). У пациентов, получавших НАПХТ, 3-летняя БРВ достигла 71,3 %.

Однако в настоящее время основной вопрос, на наш взгляд, не в проведении НАПХТ всем пациентам с МИРМП, а в наличии химиорезистентных опухолей и сильной зависимости онкологического результата лечения от полноты гистологического ответа. Так, по данным литературы, даже стадии ypTa ± Tis и ypT1 ± Tis ассоциированы со значимо более высоким риском рецидива (ОР 3,20; 95 % ДИ 1,40–7,30 и ОР 4,03; 95 % ДИ 2,13–7,63 соответственно), чем стадия с полным ответом ypT0 [25]. Полный гистологический ответ, согласно источникам, встречается в 10–50 % случаев. По нашему мнению, этот показатель может зависеть от количества проведенных курсов НАПХТ (включения в исследование пациентов менее чем с 3 курсами), выбранной схемы НАПХТ, полноты первичной трансуретральной резекции, особенностей выборки пациентов (стадия cT и cN), а также чувствительности опухоли к полихимиотерапии [26, 27]. В представленном исследовании степень гистологического ответа опухоли на химиотерапию оказалась сильным предиктором длительного отсутствия рецидива заболевания (ОР ypT0 0,087; 95 % ДИ 0,011–0,668; $p = 0{,}019$).

В настоящее время продолжается активный поиск предикторов химиорезистентности, в том числе с оценкой молекулярно-генетических подтипов опухолей, частотой и расположением генетических мутаций, что позволило бы персонифицировать необходимость назначения НАПХТ [28, 29], однако высокоспецифичных и доступных к использованию маркеров в нашем распоряжении, к сожалению, пока нет.

В последние годы с успехом проводятся исследования комбинированных иммуно-химиотерапевтических схем периоперационной системной терапии МИРМП [30]. Кроме того, появляются весьма обнадеживающие результаты клинических исследований нового класса препаратов – конъюгатов моноклональных антител и цитотоксического агента, которые могут быть использованы для проведения НАПХТ у пациентов с МИРМП [31, 32]. Результаты исследований показывают преимущество этих новых подходов в сравнении с традиционными схемами химиотерапии на основе цисплатина.

Заключение

Предикторами выживаемости больных после РЦЭ являются Т-стадия, N-статус (метастазы в 2 лимфатических узлах и более), наличие лимфоваскулярной инвазии. Проведение НАПХТ значимо увеличивает ОВ и является залогом длительного отсутствия рецидива заболевания, однако наиболее сильным фактором, увеличивающим выживаемость больных после РЦЭ, является полнота гистологического ответа на НАПХТ. С учетом обнадеживающих результатов по БРВ после РЦЭ у пациентов с полным гистологическим ответом на НАПХТ актуальным остается не только внедрение в практику новых препаратов и их комбинаций, но и поиск предикторов отсутствия химиорезистентности МИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. Eur Urol 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: Moskovskiy nauchno-issledovatelskiy onkologicheskiy institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU "Natsionalnyy medicinskiy issledovatelskiy tsentr radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
4. Witjes J.A., Bruins H.M., Carrión A. et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 Guidelines. Eur Urol 2024;85(1):17–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.08.016
5. Powles T., Bellmunt J., Comperat E. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244–58. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
6. Kitamura H., Tsukamoto T., Shibataet T. et al. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy comparedwithradical cystectomyalone for muscle-invasive bladdercancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. Ann Oncol 2014;25(6):1192–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu126
7. Lee Y., Kim Y., Hong B. et al. Comparison of clinical outcomes in patients with localized or locally advanced urothelial carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy involving gemcitabine-cisplatin and high dose-intensity MVAC. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147(11):3421–9. DOI: 10.1007/s00432-021-03582-x
8. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol 2022;40(18):2013–22. DOI: 10.1200/JCO.21.02051
9. Donat S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? World J Urol 2006;24(5):557–64. DOI: 10.1007/s00345-006-0117-8
10. Fahmy O., Khairul-Asri M.G., Schubert T. et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2018;36(2):54–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.11.007
11. Gakis G., Black P., Bochner B. et al. Systematic review on the fate of the remnant urothelium after radical cystectomy. Eur Urol 2017;71(4):545–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.035
12. Hautmann R., de Petriconi R., Pfeiffer C. et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
13. Ghoneim M., Abdel-Latif M., Abol-Enein H. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol 2008;180(1):121–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.024
14. Stein J.P., Lieskovsky G., Coteet R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
15. Trifard F., Chrétien Y., Vallantin X. et al. Neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide) in the treatment of invasive urothelial tumors of the bladder. Preliminary results of a prospective study concerning 22 patients. Ann Urol (Paris) 1988;22(3):216–9. PMID: 3401004
16. Sherif A., Rintala E., Mestad O. et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic Cystectomy Trial 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36(6): 419–25. DOI: 10.1080/003655902762467567
17. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48(2):202–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.006
18. Winquist E., Kirchner T., Segal R. et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review

and meta-analysis. J Urol 2004;171(2 Pt 1):561–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33
19. David K., Milowsky M., Ritchey J. et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol 2007;178(2):451–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.101
20. Burger M., Mulders P., Witjes W. Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. Eur Urol 2012;61(5):1070–1. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.039
21. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
22. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. Eur Urol 2021;79(2):214–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.024
23. Pfister C., Gravis G., Fléchon A. et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25(2):255–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00587-9
24. Ruplin A., Spengler A., Montgomery R., Wright J. Downstaging of muscle-invasive bladder cancer using neoadjuvant gemcitabine and cisplatin or dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin as single regimens or as switch therapy modalities. Clin Genitourin Cancer 2020;18(5):e557–62. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.010
25. Ravi P., Pond G., Diamantopouloset L. et al. Optimal pathological response after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results from a global, multicenter collaboration. BJU Int 2021;128(5):607–14. DOI: 10.1111/bju.15434
26. Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н. и др. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(3):92–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98
Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborskiy I.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(3):92–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98
27. Homayoun Z., Patrick N.E., Adrian S.F. et al. Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2015;67(2):241–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.007
28. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadieet H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. Cell 2017;171(3):540–56.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
29. Lopez-Beltran A., Blanca A., Cimadamore A. et al. Molecular classification of bladder urothelial carcinoma using nanostring-based gene expression analysis. Cancers (Basel) 2021;13(21):5500. DOI: 10.3390/cancers13215500
30. Powles T., Catto J., Galsky M.D. et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 2024;391(19):1773–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2408154
31. Galsky M.D., Hoimes C., Necchi A. et al. Perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. Future Oncol 2021;17(24):3137–50. DOI: 10.2217/fon-2021-0273
32. Калпинский А.С., Маилян О.А. Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2024;20(4):75–89. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89
Kalpinskiy A.S., Mailyan O.A. New capabilities of 2nd and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(4):75–89. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89

Вклад авторов
В.А. Атдуев: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи;
Д.С. Ледяев: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;
Ю.О. Любарская, Н.В. Приходько, К.А. Атдуев, З.К. Кушаев, Д.К. Липатов: сбор материала.
Authors' contributions
V.A. Atduev: development of the concept and design of research, reviewing of publications of the article's theme, collection of material, analysis of the obtained data, article writing and editing;
D.S. Ledyaev: reviewing of publications of the article's theme, collection of material, analysis and statistical processing of the obtained data, article writing;
Yu.O. Lyubarskaya, N.V. Prikhod'ko, K.A. Atduev, Z.K. Kushaev, D.K. Lipatov: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.А. Атдуев / V.A. Atduev: https://orcid.org/0000-0003-4478-7282
Д.С. Ледяев / D.S. Ledyaev: https://orcid.org/0000-0002-9271-2536
Ю.О. Любарская / Yu.O. Lyubarskaya: https://orcid.org/0000-0003-1916-2467
Н.В. Приходько / N.V. Prikhod'ko: https://orcid.org/0009-0000-4475-3950
К.А. Атдуев / K.A. Atduev: https://orcid.org/0009-0000-1143-8567
З.К. Кушаев / Z.K. Kushaev: https://orcid.org/0000-0001-9366-8154
Д.К. Липатов / D.K. Lipatov: https://orcid.org/0009-0001-1331-3052

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.05.2025. **Принята к публикации:** 06.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 12.05.2025. **Accepted for publication:** 06.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.