

Спасительная цистэктомия после органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

М.И. Волкова, М.М. Тхакохов, В.А. Черняев, К.М. Фигурин, В.А. Романов,
С.А. Калинин, М.В. Петерс, О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мурадин Мухадинович Тхакохов muradin86@mail.ru

Цель исследования – изучение целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно отобраны данные 130 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1981 по 2016 г. В основную группу вошли 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после безуспешного органосохраняющего лечения, основанного на лучевой терапии. Лимфодиссекцию произвели 42 (63,6 %) пациентам. С целью отведения мочи выполнялись: операция Бриккера (42 (63,6 %)), операция Штудера (7 (10,6 %)), другое (17 (25,8 %)). Морфологически рак мочевого пузыря верифицирован в 62 (93,9 %) препаратах (категория P1 – 6 (9,1 %), P2 – 21 (31,8 %), P3 – 25 (37,9 %), P4 – 18 (27,2 %)); метастазы в лимфатические узлы выявлены в 11 (16,6 %) случаях. Степень анаплазии расценена как G₃ в 35 (56,5 %) из 62 препаратов, содержащих опухоль. В группу сравнения включены 64 пациента, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения. Частота категорий T3a–4b и степени анаплазии G₃ была достоверно выше для всех пациентов основной группы ($p < 0,0001$).

Результаты. Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, послеоперационных – 42,7 % (28 из 65) (I–II степени тяжести – 27,3 % (18 из 28), III–V степени тяжести – 15,4 % (10 из 28)). Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость пациентов основной группы составила 43,7; 58,6 и 54,7 % соответственно. Независимыми факторами благоприятного прогноза выживаемости явились степень анаплазии G_{1–2}, гидронефроз и лимфодиссекция. Рецидивы после спасительных операций развивались реже, чем после цистэктомий, выполненных без предшествующего лечения (19 (30,6 %) и 31 (48,4 %) соответственно, $p = 0,031$). Других статистически значимых различий результатов спасительной и радикальной цистэктомий не выявлено.

Заключение. Спасительная цистэктомия после безуспешного органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря ассоциирована с приемлемым операционным риском и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты, сопоставимые с радикальной цистэктомией.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, открытая резекция мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, лучевая терапия, химиотерапия, радикальная цистэктомия, цистэктомия спасения, микроцистис, уретерогидронефроз

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-131-141

Salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer

M.I. Volkova, M.M. Tkhakokhov, V.A. Chernyaev, K.M. Figurin, V.A. Romanov,
S.A. Kalinin, M.V. Peters, O.I. Evsyukova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin Russian Cancer Reseach Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective. Evaluation of utility and safety of salvage cystectomy after organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer.

Materials and methods. A retrospective study included data on 130 patients with transitional cell carcinoma treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1981–2016. The main group included 66 patients who underwent salvage cystectomy after unsuccessful organ preservation treatment based on beam radiation therapy. Lymph node dissection was performed in 42 (63.6 %) patients. For the purposes of urinary diversion 42 (63.6 %) patients received ileal conduit (Bricker procedure), 7 (10.6 %) – Studer ileal neobladder, 17 (25.8 %) – other treatment. Bladder cancer was morphologically confirmed in 62 (93.9 %) samples (P1 stage – 6 (9.1 %), P2 – 21 (31.8 %), P3 – 25 (37.9 %), P4 – 18 (27.2 %)); lymph node metastases were discovered in 11 (16.6 %) cases. Anaplasia grade was G₃ in 35 (56.5 %) of the 62 samples containing tumor. Control group included 64 patients who underwent radical cystectomy without previous treatment. Rates of T3a–4b categories and G₃ anaplasia grade were significantly higher in the main group ($p < 0.0001$).

Results. Rate of intraoperative complications of salvage cystectomies was 10.6 %, postoperative – 42.7 % (28 of 65) (severity grade I–II in 27.3 % (18 of 28) of cases, severity grade III–V in 15.4 % (10 of 28) of cases). Five-year total, specific and relapse-free survival

in the main group was 43.7, 58.6 and 54.7 %, respectively. Independent factors of favorable prognosis for survival were anaplasia grade G_{1-2} , hydronephrosis and lymph node dissection. Recurrences after salvage surgeries were less frequent than after cystectomies performed without previous treatment (19 (30.6 %) and 31 (48.4 %), respectively, $p = 0.031$). No other statistically significant differences between salvage and radical cystectomies were observed.

Conclusion. Salvage cystectomy after unsuccessful organ preservation treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer is associated with acceptable surgical risk and provides satisfactory long-term results comparable with radical cystectomy.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, open bladder resection, muscle-invasive bladder cancer, beam radiation therapy, chemotherapy, radical cystectomy, salvage cystectomy, microcystitis, ureterohydronephrosis

Введение

Стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия. У тщательно отобранной группы больных альтернативой удалению мочевого пузыря является органосохраняющее лечение, включающее трансуретральную резекцию с последующим проведением химиолучевой терапии (трехмодальная терапия). При неполном эффекте органосохраняющего лечения или рецидиве опухоли рекомендуется выполнение спасительной цистэктомии. Данные о результатах этого хирургического вмешательства скудны и не позволяют четко определить критерии селекции кандидатов для его проведения, рекомендовать оптимальный объем и наиболее безопасный метод операции.

Цель исследования — изучение целесообразности и безопасности спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи в исследование ретроспективно были отобраны данные 130 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1981 по 2016 г. В основную группу вошли 66 пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии после органосохраняющего лечения. В группу сравнения включены 64 больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия без предшествующего лечения.

Медиана возраста больных основной группы составила $59,0 \pm 12,1$ (18–73) года. Соотношение мужчин и женщин — 12:1. На момент появления показаний к спасительной цистэктомии жалобы предъявляли 60 (90,9 %) из 66 больных основной группы (гематурия — 45 (68,2 %), дизурия — 36 (54,5 %), императивные позывы к мочеиспусканию — 4 (6,1 %), полное недержание мочи — 1 (1,5 %) случаев).

Все больные основной группы ранее получали органосохраняющее лечение по поводу мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (трехмодальная терапия — 17 (25,8 %), резекция мочевого пузыря с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) — 36 (54,5 %), химиолучевая терапия — 5 (7,6 %) и ДЛТ

в монорежиме — 8 (12,1 %)). Резекцию мочевого пузыря выполняли трансуретральным доступом в 25 (37,9 %), открытым доступом — в 28 (42,4 %) случаях; химиотерапию проводили в 22 (33,3 %) наблюдениях (основанную на цисплатине — 14 (21,2 %)); медиана суммарной очаговой дозы (СОД) ДЛТ равнялась 55 (20–70) Гр (СОД < 60 Гр — 26 (39,4 %)).

Клиническими показаниями к спасительной цистэктомии послужили: неполный эффект органосохраняющего лечения (26 (39,4 %)), рецидив рака мочевого пузыря (31 (47,0 %)), непереносимая поздняя токсичность органосохраняющего лечения (9 (13,6 %)). Клетки опухоли в мочевом пузыре обнаружены у 61 (92,4 %) из 66 пациентов, при этом у 4 (5,8 %) больных клинически диагностирована постлечебная (сг) категория сГТ1, у 28 (42,4 %) — сГТ2, у 19 (28,8) — сГТ3, у 10 (15,2 %) — сГТ4. У 6 (9,1 %) пациентов имели место увеличенные до 1,0–5,6 см тазовые лимфатические узлы (ЛУ). У 1 (1,5 %) больного с профузной гематурией диагностированы мелкие метастазы в легкие. В 48 (72,8 %) из 66 случаев выявлен обусловленный постлучевым склерозом уретерогидронефроз (двухсторонний в 17 (25,8 %) случаях); 16 (24,2 %) больным до спасительной цистэктомии наложены нефростомы.

Всем 66 больным основной группы была выполнена спасительная цистэктомия. Объем операции включал удаление мочевого пузыря с урахусом, паравезикальной клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками, передней стенкой влагалища и уретрой у женщин. В 42 (63,6 %) случаях произведена тазовая лимфодиссекция. В целях отведения мочи выполнялись: операция Бриккера (42 (63,6 %)), операция Штудера (7 (10,6 %)), операция Майнц-пауч II (2 (3,0 %)), формирование резервуара из изолированного сегмента слепой кишки (1 (1,5 %)) и уретерокутанеостомия (14 (21,2 %)).

В контрольную группу вошли 64 пациента с верифицированным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря сТ2–4aN0/+M0, подвергнутых радикальной цистэктомии. Медиана возраста составила $58,0 \pm 9,7$ (33–72) года. Соотношение мужчин и женщин — 7:1. Увеличенные тазовые ЛУ (сN+) выявлены у 6 (9,4 %) пациентов. В 19 (29,7 %) наблюдениях имел место

уретерогидронефроз (с обеих сторон – в 9 (14,1 %)), послуживший причиной для чрескожной пункционной нефростомии в 5 (7,8 %) случаях. Всем больным контрольной группы проведена радикальная цистэктомия, подразумевавшая тазовую лимфодиссекцию и моноблочное удаление мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки, предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин или матки с придатками, передней стенки влагалища с уретрой у женщин. Для пластического замещения мочевого пузыря применялись операция Бриккера (48 (75,0 %)) и операция Штудера (16 (25,0 %)).

Основная и контрольная группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,564$) и полу ($p = 0,261$). В основной группе на момент операции чаще диагностировали опухоли, выходящие за пределы стенки мочевого пузыря ($p = 0,010$) при частоте клинической категории N ($p = 0,866$), соответствующей данным показателям в группе контроля. В основной группе достоверно чаще, чем у пациентов группы контроля, регистрировали гидронефроз ($p < 0,0001$), показания к нефростомии ($p = 0,005$) и достоверно реже выполняли тазовую лимфодиссекцию ($p = 0,03$) и ортотопическое замещение мочевого пузыря ($p = 0,027$).

Для статистической обработки данных все сведения о пациентах и результатах их лечения были формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании программ SPSS 16.0 for Windows.

Результаты

Медиана длительности спасительной цистэктомии составила 310 (190–420) мин, медиана объема кровопотери – 1329,4 (300–2500) мл, частота интраоперационных гемотрансфузий – 7,6 %. Данные показатели не отличались от результатов радикальных цистэктомий (300 (120–430) мин, 1801,6 (200–3100) мл и 9,3 % соответственно; $p > 0,05$ для всех).

Частота интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий составила 10,6 %, что не отличалось от группы контроля (7,8 %; $p = 0,300$). Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии явилось трудноконтролируемое кровотечение, послужившее причиной смерти 1 (1,5 %) пациента. Отмечена прямая корреляция частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий с отсутствием лимфодиссекции ($r = 0,298$; $p = 0,015$) и отведением мочи в илеоконduit по Бриккеру ($r = 0,298$; $p = 0,015$).

В анализ частоты и структуры послеоперационных осложнений не включен умерший на столе пациент. Частота послеоперационных осложнений спаситель-

ных цистэктомий составила 42,7 % (28 из 65) (I–II степени тяжести – 27,3 % (18 из 28), III–V степени тяжести – 15,4 % (10 из 28)). Отмечена корреляция частоты осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря ($r = -0,270$; $p = 0,031$), СОД ДЛТ ($r = 0,347$; $p = 0,006$), отсутствием лимфодиссекций ($r = -0,258$; $p = 0,039$) и отдельной пересадкой мочеточников ($r = -0,425$; $p = 0,001$). Признаков, взаимосвязанных с развитием тяжелых (III–V степени тяжести) осложнений спасительной цистэктомии, в корреляционном анализе не выявлено.

Хирургические осложнения зарегистрированы у 15 (22,8 %) облученных больных (кишечная непроходимость – у 6 (9,3 %), нагноение послеоперационной раны – у 3 (4,6 %), осложнения со стороны мочевых анастомозов – у 3 (4,6 %), некроз колостомы – у 1 (1,5 %), эвентрация – у 1 (1,5 %), длительная лимфоррея – у 1 (1,5 %)). Повторные операции или эндоскопические манипуляции потребовались 6 (9,3 %) пациентам.

Нехирургические осложнения диагностированы после 13 (19,9 %) спасительных цистэктомий (необструктивный пиелонефрит – 6 (9,3 %), обострение язвенной болезни желудка – 3 (4,6 %), послеоперационная пневмония – 1 (1,5 %), илеофemorальный тромбоз – 1 (1,5 %), нарушения сердечного ритма – 1 (1,5 %), сепсис – 1 (1,5 %)). В послеоперационном периоде в основной группе умерли 3 (4,6 %) пациента. Причиной летальных исходов явились полиорганная недостаточность у 2 (3,1 %) и сепсис – у 1 (1,5 %) больного. Отмечена корреляция частоты летальных исходов из-за осложнений спасительной цистэктомии с СОД, предшествовавшей ДЛТ ($r = 0,255$; $p = 0,044$), и отсутствием лимфодиссекции ($r = -0,336$; $p = 0,006$).

Частота, структура и степень тяжести послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах значимо не отличались (см. таблицу).

Переходно-клеточный рак мочевого пузыря верифицирован в 62 (93,9 %) препаратах, в том числе у 5 (7,6 %) больных, оперированных по поводу непереносимой токсичности органосохраняющего лечения без клинических признаков персистирующей опухоли после резекции мочевого пузыря с последующим облучением. Поражение слизистой мочевого пузыря (категория P1) имело место в 6 (9,1 %), внутреннего мышечного слоя стенки мочевого пузыря (категория P2a) – в 1 (1,5 %), внутреннего и наружного мышечных слоев (категория P2b) – в 20 (30,3 %), поражение всей толщи мышц с микроинвазией опухоли в паравезикальную клетчатку (категория P3a) – в 10 (15,2 %), с макроскопически определяемой инвазией в паравезикальную клетчатку (категория P3b) – в 15 (22,7 %), врастание в предстательную железу (категория P4a) – в 15 (22,7 %), мышцы таза (категория P4b) – в 3 (4,5 %) случаях. У 1 пациента помимо инвазии стенок таза

Операционные осложнения в основной и контрольной группах
Operative complications in the main and control groups

Осложнение Complication	Основная группа (n = 65)* Main group (n = 65)*		Контрольная группа (n = 64) Control group (n = 64)		p
	n	%	n	%	
<i>Всего</i> <i>Total</i>	28	42,7	27	42,2	0,530
Хирургические: Surgical:	15	22,8	12	18,7	0,325
некроз колостомы colostomy necrosis	1	1,5	—	—	—
кровотечение bleeding	0	0	2	3,1	0,245
эвентрация eventration	1	1,5	1	1,6	0,176
стеноз мочеточникового анастомоза vesicoureteral anastomotic stricture	2	3,1	0	0	0,283
несостоятельность мочеточникового анастомоза ureteral anastomosis dehiscence	1	1,5	0	0	0,138
спаечная кишечная непроходимость adhesive bowel obstruction	1	1,5	5	7,8	0,080
динамическая кишечная непроходимость dynamic bowel obstruction	5	7,6	3	4,7	0,372
длительная лимфоррея long-term lymphatic leakage	1	1,5	0	0	0,385
нагноение раны wound abscess	3	4,6	1	1,6	0,568
Нехирургические: Non-surgical:	13	19,9	15	23,5	0,125
илеофemorальный тромбоз iliofemoral thrombosis	1	1,5	0	0	0,387
нарушения сердечного ритма arrhythmia	1	1,5	0	0	0,364
пиелонефрит pyelonephritis	6	9,3	12	18,8	0,070
пневмония pneumonia	1	1,5	3	4,7	0,111
острая язва желудка acute stomach ulcer	3	4,6	0	0	0,124
сепсис sepsis	1	1,5	0	0	0,314
Экстренная операция Emergency surgery	6	9,3	6	9,4	0,162
Летальный исход Fatal outcome	3	4,6	0	0	0,063

*Из анализа исключен 1 пациент, умерший на операционном столе.
*Analysis doesn't include 1 patient who died during surgery.

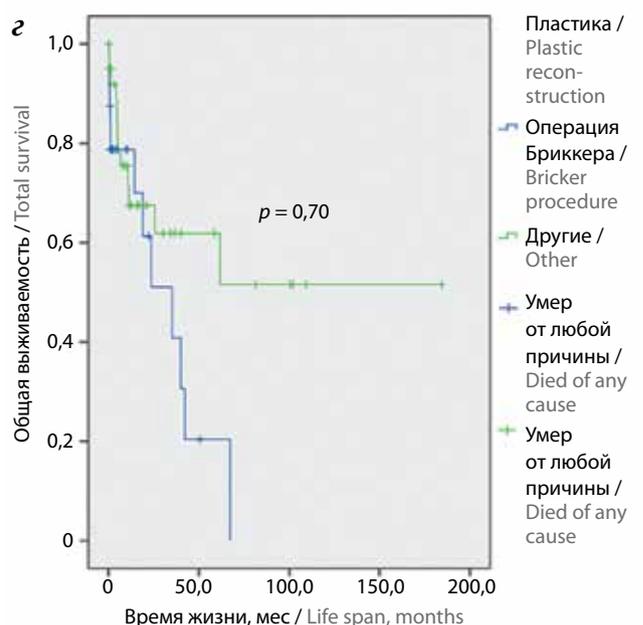
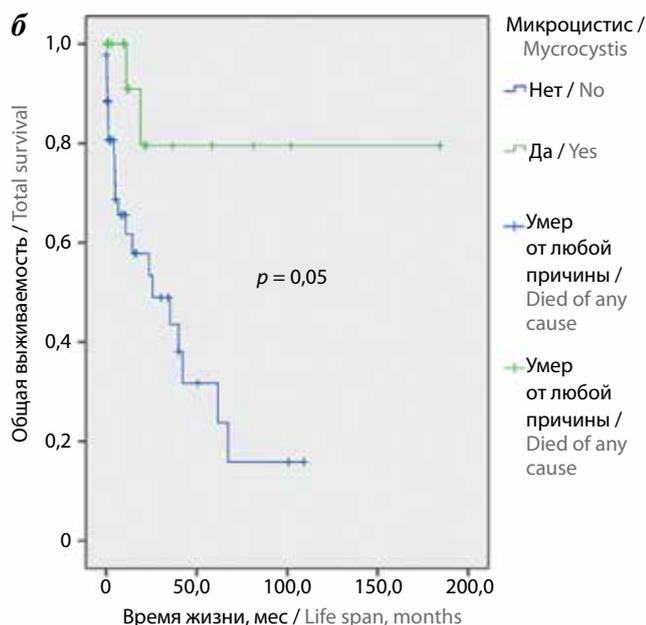
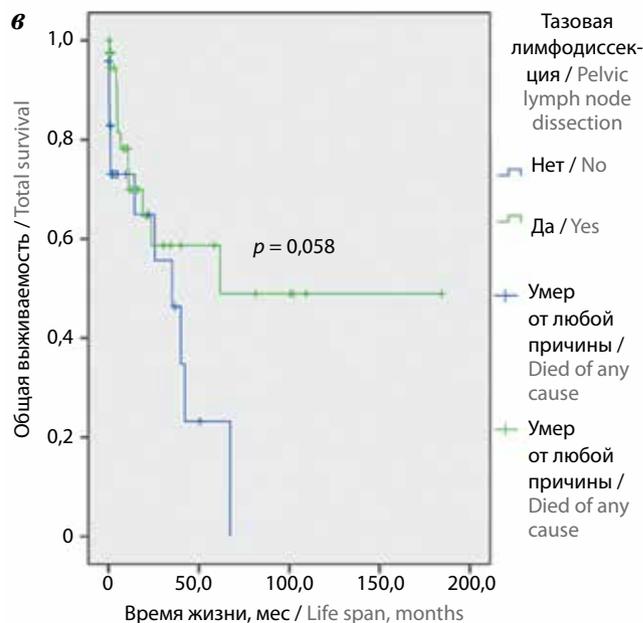
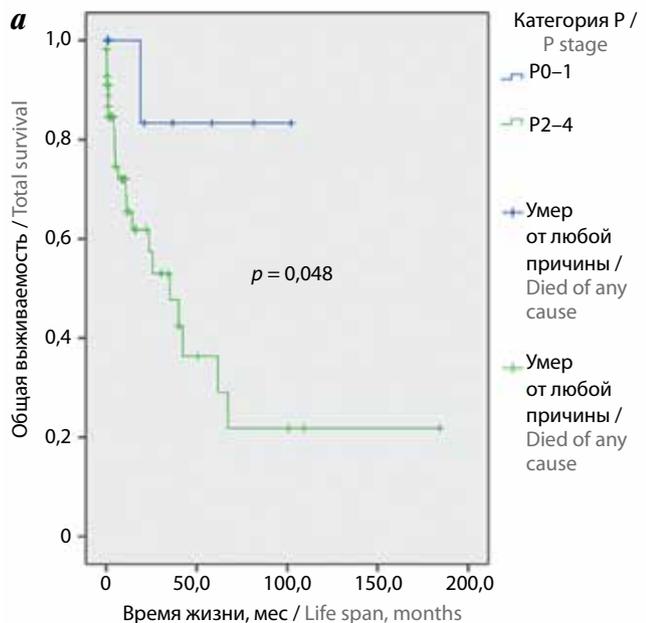
верифицировано прорастание опухоли в прямую кишку. Поражение регионарных ЛУ выявлено у 11 (16,6 %) больных, при этом метастаз в 1 ЛУ (pN1) имелся у 3 (4,5 %) пациентов, более чем в 1 ЛУ – у 8 (12,1 %). Степень анаплазии расценена как G₁ в 8 (12,9 %), G₂ – в 19 (30,6 %), G₃ – в 35 (56,5 %) из 62 препаратов, содержавших опухоль. Во всех препаратах по краям хирургического разреза опухолевых клеток не обнаружено.

В группе контроля во всех удаленных препаратах выявлен мышечно-инвазивный переходно-клеточный рак. Категория pT расценена как pT₂ у 44 (68,8 %), pT₃ – у 9 (14,1 %), pT₄ – у 11 (17,2 %) больных, метастазы в регионарные ЛУ обнаружены в 9 (14,1 %) препаратах. Степень анаплазии G₁ имела место в 10 (15,6 %), G₂ – в 21 (32,8 %), G₃ – в 33 (51,6 %) наблюдениях. Во всех препаратах по краю хирургического разреза опухолевых клеток не выявлено. Частота

опухолей, выходящих за пределы стенки мочевого пузыря (Т3а–4b), а также степени анаплазии G₃ были достоверно выше в основной группе ($p < 0,0001$ для всех). Распределение пациентов по категории pN в группах значимо не различалось.

Медиана наблюдения за пациентами, подвергнутыми спасительной цистэктомии, составила 55 (0–184) мес, за больными в группе контроля – 61 (7–93) мес ($p = 0,155$). Рецидивы после спасительных операций развивались реже, чем после цистэктомий, выполненных без предшествующего лечения (19 (30,6 %)

и 31 (48,4 %) соответственно; $p = 0,031$). Местный рецидив имел место в 5 (8,1 %) (уретра – 1 (1,6 %), регионарные ЛУ – 4 (6,5 %)), отдаленные метастазы – в 14 (22,5 %) случаях. В группе контроля местный рецидив зарегистрирован у 8 (12,5 %) пациентов, в том числе у 7 (10,9 %) больных в сочетании с отдаленными метастазами; только отдаленные метастазы имели место у 23 (35,9 %) больных. Распределение пациентов по локализации рецидивов между группами значимо не различалось ($p > 0,05$ для всех). Медиана времени до рецидива после спасительной цистэктомии оказа-



Общая выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии в зависимости от категории P (а), наличия микроцистиса (б), выполнения тазовой лимфодиссекции (в), вида деривации мочи (г)
 Total survival of patients who underwent salvage cystectomy depending on P stage (a), presence of Microcystis (б), pelvic lymph node dissection (в), type of urinary diversion (г)

лась недостоверно ниже, чем в группе контроля (13,9 и 35,8 мес соответственно; $p = 0,287$).

Пятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость пациентов, подвергнутых спасительной и радикальной цистэктомии, значимо не различалась и составила 43,7; 58,6; 54,7 % и 41,2; 43,3; 27,9 % соответственно ($p > 0,05$ для всех).

В однофакторном анализе отмечено благоприятное влияние на общую выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, таких признаков, как категории P0–1 по сравнению с категориями P2–4 (83,3 и 29,1 % соответственно; $p = 0,048$) (рис. 1а), формирование микроцистиса по сравнению с сохранением нормальной емкости мочевого пузыря (31,7 и 79,5 % соответственно; $p = 0,005$) (рис. 1б), выполнение лимфодиссекции по сравнению с ее отсутствием (48,9 и 23,2 % соответственно; $p = 0,058$) (рис. 1в), операции Бриккера по сравнению с другими методами деривации мочи (51,6 и 20,4 % соответственно; $p = 0,070$) (рис. 1г). В многофакторном анализе подтверждена независимая значимость лимфаденэктомии (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,03–4,53; $p = 0,027$).

В однофакторном анализе специфической выживаемости сохранялись сходные тенденции, однако разница результатов между большинством подгрупп не достигла статистической значимости, кроме различий специфической выживаемости у пациентов, способных и не способных перенести операцию Бриккера как метод деривации мочи после цистэктомии ($p = 0,028$). Независимых факторов риска специфической выживаемости в многофакторном анализе не выделено.

В однофакторном анализе безрецидивной выживаемости статистически значимым влиянием на данный показатель после спасительной цистэктомии обладали степень анаплазии G_{1-2} по сравнению с G_3 (77,8 и 34,7 % соответственно; $p = 0,017$), микроцистис по сравнению с нормальной емкостью органа (60,6 и 38,5 % соответственно; $p = 0,060$) и гидронефроз по сравнению с его отсутствием (68,8 и 0 % соответственно; $p = 0,058$). Многофакторный анализ подтвердил независимое влияние на безрецидивную выживаемость степени анаплазии (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,84; $p = 0,018$) и гидронефроза (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,98; $p = 0,047$).

Обсуждение

Спасительная цистэктомия – удаление мочевого пузыря после попытки органосохраняющего лечения, включающего лучевую терапию. В нашей серии наблюдений показанием к хирургическому вмешательству чаще всего служили рецидивы мышечно-инвазивных опухолей (47,0 %) или персистирующий переходо-клеточный рак (39,4 %); намного реже

спасительную цистэктомию выполняли больным с полным клиническим эффектом и непереносимой поздней токсичностью органосохраняющего лечения (13,6 %). Подобная структура показаний к удалению мочевого пузыря у облученных пациентов соответствует ожидаемой: согласно результатам крупных исследований, включая протоколы RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), неполный эффект трехмодального лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря регистрируют в 19–54 % случаев; еще у 20 % больных, достигших полного ответа, при дальнейшем наблюдении отмечают местные рецидивы [1–3]. Частота тяжелой мочеполовой токсичности трехмодального лечения низкая и составляет 5,7 % по данным комбинированного анализа результатов 4 исследований RTOG [4]. В крупном одноцентровом исследовании 59 % спасительных цистэктомий выполняли из-за неполного эффекта трехмодальной терапии по поводу рака мочевого пузыря T2a–4a, 41 % – по поводу местного рецидива или развития непереносимых поздних лучевых реакций [5].

«Портрет» кандидата для спасительной цистэктомии характеризуется рядом специфических особенностей. По нашим данным, большинство пациентов – мужчины (92,4 %) работоспособного возраста (медиана – 59 лет) с низким качеством жизни, обусловленным наличием гематурии (68,2 %) и выраженной дизурии (54,5 %), в том числе вследствие резкого уменьшения емкости мочевого пузыря в трети случаев. У 72,7 % больных на момент хирургического вмешательства имелось нарушение оттока из верхних мочевыводящих путей с одной (47,0 %) или с обеих (25,8 %) сторон, приведшее к формированию гидронефроза, персистенции мочевой инфекции и развитию клинически значимого снижения почечной функции (48,5 %). По нашему мнению, для сохранения почечной функции и снижения риска обострения мочевой инфекции в послеоперационном периоде целесообразно восстановление оттока мочи и медикаментозная санация верхних мочевых путей до операции. В нашей серии наблюдений в 42,4 % случаев кандидатам для спасительной цистэктомии ранее выполняли как минимум 1 трансвезикальную резекцию мочевого пузыря, т.е. в зоне планируемой операции имелись анатомические изменения и склероз тканей, затрудняющие хирургическое вмешательство. Необходимо отметить, что столь высокая частота открытых органосохраняющих операций в нашей серии отражает завышение показаний к сохранению мочевого пузыря при мышечно-инвазивном раке в ряде лечебных учреждений и отклонение локальных протоколов от рекомендованной органосохраняющей тактики, подразумевающей проведение трансуретральной резекции. Десмопластические изменения облученных тканей малого таза и петель тонкой кишки также со-

здают неблагоприятные условия для мобилизации мочевого пузыря и для формирования тонкокишечных резервуаров, межкишечных и мочевых анастомозов. Кроме этого, надо принимать во внимание снижение резервов костного мозга у больных, ранее получавших химиотерапию. Таким образом, спасительную цистэктомию, как правило, выполняют пациентам с резко выраженным склерозом паравезикальной клетчатки, нижних третей мочеточников, постлучевыми изменениями тонкой кишки, хронической мочевой инфекцией, снижением почечной и костно-мозговой функции. Все вышеперечисленное обуславливает техническую сложность вмешательства и высокий риск развития периоперационных осложнений, о чем свидетельствует мнение большинства хирургов, располагающих опытом подобных операций [5].

Оптимальный объем спасительной цистэктомии неизвестен. С учетом крайне высокой (93,9 %) частоты обнаружения жизнеспособной опухоли в макропрепаратах, в том числе у больных с отсутствием клинических данных, свидетельствующих о персистенции опухоли (5 (100 %) из 5), преобладания доли мышечно-инвазивного (84,8 %) низкодифференцированного (56,5 %) рака и относительно высокого процента метастазов в ЛУ (16,6 %), мы считаем, что целесообразно стремиться выполнить резекционный этап операции в объеме, соответствующем радикальной цистэктомии (удаление мочевого пузыря с урахусом, паравезикальной клетчаткой и предстательной железой с семенными пузырьками у мужчин или матки с придатками и передней стенкой влагалища у женщин). Хирурги, располагающие значительным опытом проведения спасительных цистэктомий, поддерживают наше мнение [5]. Центры, в которых удаление мочевого пузыря после лучевой терапии выполняется редко, занимают более сдержанную позицию, полагая возможным сохранение предстательной железы с семенными пузырьками или матки с придатками, а также тазовой клетчатки с ЛУ для снижения технической сложности и травматизма операции [6, 7]. Тем не менее при планировании уменьшения объема операции по сравнению со стандартной цистэктомией нельзя скидывать со счетов высокую частоту гипостадирования категории Р. Так, в нашей серии наблюдений у всех больных без клинических признаков опухоли в мочевом пузыре в макропрепарате обнаружен переходо-клеточный рак. J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) выявили гипостадирование опухоли в облученном мочевом пузыре у 41 % из 27 больных [6].

На наш взгляд, лимфаденэктомия, несомненно представляющая определенные сложности после облучения, технически выполнима в большинстве случаев. Лимфодиссекция является эффективной стадлирующей процедурой: морфологически метастазы обнаружены у 5 (7,5 %) больных с клинически нега-

тивными регионарными ЛУ. J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) зарегистрировали гипостадиование регионарных метастазов в 11,1 % (3 из 27) наблюдений [6]. Мы не отметили увеличения частоты осложнений после удаления регионарных ЛУ. Напротив, лимфодиссекция коррелировала с уменьшением частоты интраоперационных, послеоперационных осложнений и летальных исходов спасительных цистэктомий ($p < 0,05$ для всех). Мы склонны связывать этот факт с хорошей визуализацией сосудов после удаления тазовой клетчатки, снижением риска травмы сосудистой стенки и развития трудноконтролируемых кровотечений. В других исследованиях мы не обнаружили анализа влияния лимфодиссекции на выживаемость. По нашим данным, лимфаденэктомия может играть лечебную роль у больных с прогрессированием после органосохраняющего лечения: удаление регионарных ЛУ являлось фактором благоприятного прогноза общей выживаемости, снижающим риск летальных исходов в 4,6 раза ($p < 0,05$). Принимая во внимание все вышеперечисленное, мы полагаем, что во время спасительной цистэктомии желательна проведение регионарной лимфодиссекции.

В качестве оптимального метода деривации мочи после спасительной цистэктомии мы рассматриваем операцию Бриккера – технически простой и быстро выполняемый вид кишечной пластики. Одним из преимуществ илеокондуита у облученных пациентов является возможность произвольного выбора наименее поврежденной петли подвздошной кишки, что снижает риск развития осложнений со стороны межкишечного и мочевых анастомозов. Помимо этого, при выраженном постлучевом фиброзе нижних отделов мочеточников использование длинного изолированного кишечного сегмента позволяет пересекать мочеточники в неповрежденной зоне; при короткой культе левого мочеточника приводящий конец резервуара может быть безопасно переведен в левую половину забрюшинного пространства. В нашей серии наблюдений операция Бриккера была ассоциирована со снижением частоты интраоперационных осложнений и тенденцией к увеличению общей выживаемости по сравнению с другими видами деривации мочи. Многие авторы также отдают предпочтение операции Бриккера [5–9]. Тем не менее, в литературе стали появляться сообщения о возможности успешного ортотопического замещения мочевого пузыря у пациентов, подвергнутых конформной лучевой терапии, ассоциированной с меньшим повреждением окружающих тканей по сравнению с облучением на линейном ускорителе [10]. Мы также располагаем опытом выполнения 7 операций Штудера с удовлетворительными результатами. Альтернативой кишечной пластики у больных с низким соматическим статусом и высоким операционным риском остается уретерокутанеостомия, позволяющая умень-

шить хирургический объем и операционное время и в дальнейшем дающая возможность проведения иных видов пластического замещения мочевого пузыря после нормализации состояния пациента. Кроме нас этой позиции придерживаются и другие хирурги с большим опытом выполнения спасительных цистэктомий [5]. Попытки пересадки мочеточников в нижние отделы толстой кишки, находившейся в зоне предшествовавшего облучения, у 2 подобных пациентов в нашей серии наблюдений привели к развитию тяжелых осложнений. В связи с этим мы не рекомендуем применение данной методики.

Спасительная цистэктомия — технически сложное, многоэтапное вмешательство, выполняемое тяжело предлежнным больным с низким соматическим статусом, хронической мочевой инфекцией, снижением почечной и костно-мозговой функций. Все это обуславливает высокий риск, ассоциированный с данной операцией. Тем не менее, накопление хирургического опыта позволяет добиться приемлемых непосредственных результатов спасительной цистэктомии, сравнимых с радикальной цистэктомией.

В нашей серии наблюдений медиана операционного времени у больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 310 мин, медиана кровопотери — 1329,4 мл, частота гемотрансфузий — 7,6 %. Эти показатели не отличались от результатов радикальных цистэктомий в группе контроля. Сходные данные были получены хирургами Massachusetts General Hospital: медиана длительности 91 спасительной цистэктомии составила 420 мин, медиана кровопотери — 1250,0 мл [5]. Как и мы, Т.Е. Ahlering и соавт. не выявили существенных различий в операционном времени, объеме кровопотери и частоте гемотрансфузий между больными, подвергнутыми цистэктомии с предшествующей лучевой терапией и без нее [11].

В ранних сериях наблюдений регистрировали неприемлемо высокие показатели частоты нежелательных явлений (до 66 %) и летальности (до 33 %), ассоциированных с хирургическим лечением после неудачи лучевой терапии [12–14]. Тем не менее в дальнейшем частота осложнений снизилась, приближаясь к результатам цистэктомий у необлученных пациентов [11, 15].

Мы зарегистрировали интраоперационные осложнения у 10,6 % наших пациентов. Единственным видом осложнений цистэктомии после лучевой терапии являлось трудноконтролируемое кровотечение. Надо отметить, что выполнение лимфодиссекции, позволяющей визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, коррелировало с меньшей частотой осложнений во время операции. Интраоперационное кровотечение — редко регистрируемое хирургом осложнение, которое, как правило, не входит в список анализируемых и публикуемых нежелательных явлений. Так,

интраоперационные осложнения спасительных цистэктомий, выполненных в Massachusetts General Hospital, включали только ранения прямой кишки (3 из 91), при этом медиана кровопотери в серии авторов превышала 1 л, что позволяет с высокой степенью вероятности предположить возможность массивных кровопотерь у пациентов, включенных в исследование [5]. Существенных различий частоты интраоперационных осложнений спасительных цистэктомий по сравнению с группой контроля в нашей серии наблюдений не выявлено, что свидетельствует об адекватности применяемой нами хирургической техники, адаптированной к постлучевым изменениям тканей таза.

По нашим данным, частота возникновения послеоперационных осложнений спасительной цистэктомии сопоставима с данным показателем после радикальных операций у необлученных пациентов (42,7 и 42,2 % соответственно; $p > 0,05$). Наши результаты укладываются в диапазон колебаний частоты осложнений спасительных цистэктомий, опубликованной другими авторами (28–77 %) [5–15]. В нашем исследовании частота возникновения тяжелых (III–V степени) осложнений не различалась между основной и контрольной группами (15,4 и 11,0 % соответственно; $p > 0,05$). Это также перекликается с данными литературы, согласно которым тяжелые осложнения регистрируются после 13–32 % спасительных цистэктомий [5–15]. Послеоперационная летальность в нашей серии наблюдений достигла 4,6 %, что сопоставимо с 2,2–8,1 % в публикациях других авторов [5–15].

Мы отметили корреляцию частоты возникновения осложнений после спасительной цистэктомии с предшествующей трансвезикальной резекцией мочевого пузыря, СОД ДЛТ, отсутствием лимфодиссекции и отдельной пересадкой мочеточников. Возможными объяснениями отмеченных взаимосвязей могут служить следующие предположения. Предшествующие открытые операции на мочевом пузыре и высокие дозы облучения вызывают склероз паравезикальной клетчатки, что затрудняет выделение мочевого пузыря и повышает травматичность вмешательства. Отсутствие лимфодиссекции не дает четко визуализировать подвздошные сосуды и их ветви, повышая риск их травматизации. Раздельная пересадка мочеточников в условиях постлучевых изменений приводящего сегмента кишки может увеличить риск развития осложнений со стороны мочевых анастомозов. В наиболее крупной из опубликованных серии наблюдений M.S. Eisenberg и соавт. (2010) факторами риска осложненного течения послеоперационного периода являлись возраст старше 65 лет и высокий операционный риск по шкале Американской ассоциации анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists, ASA) [10]. Существенные различия прогностических факторов в нашем исследовании и работе

M.S. Eisenberg и соавт. (2010), скорее всего, объясняются разницей характеристик пациентов, вошедших в эти серии наблюдений.

В структуре осложнений выполненных нами спасительных цистэктомий доминировали инфекция (16,9 %) (преимущественно мочевая (9,3 %) и раневая (4,6 %)), гастроинтестинальные нежелательные явления (15,2 %) (в большинстве случаев представленные динамической кишечной непроходимостью (7,6 %) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %)). Сходную структуру осложнений приводят J.R. Eswara и соавт. (2012), которые чаще регистрировали гастроинтестинальные (43 %), гематологические (17 %), мочевые (11 %), кардиоваскулярные (8 %) и легочные (7 %) нежелательные явления после 91 спасительной цистэктомии. Наиболее распространенными тяжелыми осложнениями в серии наблюдений авторов были нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (6 %), мочевых органов (5 %) и легких (2 %) [5]. В 3 крупных исследованиях, включивших 179 больных, в качестве основных тяжелых осложнений спасительной цистэктомии упомянуты раневые осложнения (инфекция — 14 %, расхождение краев раны — 8 %), дефекты уретероилоанастомозов (6 %) и тромбоэмболия легочной артерии (3 %) [15–17]. Тяжелые осложнения спасительных цистэктомий в нашей серии наблюдений чаще всего включали инфекцию (6,2 %) и осложнения со стороны мочевых анастомозов (4,6 %).

Сходная структура осложнений спасительных цистэктомий, приведенная в публикациях разных авторов, свидетельствует о необходимости раннего начала тщательно продуманной терапии, направленной на предотвращение или скорейшую ликвидацию развития перечисленных нежелательных явлений.

Частота развития рецидивов рака мочевого пузыря у наших пациентов, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 30,6 %, что сопоставимо с данными литературы (22–44 %) [5–15]. Обращает на себя внимание меньшая частота возникновения локального прогрессирования опухоли у облученных пациентов по сравнению с больными, которым выполняли радикальную цистэктомию (8,1 и 12,5 % соответственно; $p = 0,070$). Аналогичную тенденцию отметили D.A. Swanson и соавт. (1981), по мнению которых, снижение частоты развития местных рецидивов может являться следствием эффективного облучения таза до цистэктомии [16].

Отдаленная выживаемость после спасительной цистэктомии в разных сериях наблюдений колеблется от 5 до 83 % [5–15], что в значительной мере определяется исходными различиями характеристик пациентов и предшествующего лечения. В нашем исследовании 5-летняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость больных, подвергнутых спасительной цистэктомии, составила 43,7; 58,6 и 54,7 %, что было

сопоставимо с результатами хирургического лечения необлученных больных.

Отсутствие опухоли в макропрепарате (P0) или мышечно-неинвазивный уротелиальный рак (P1) были ассоциированы с лучшим прогнозом общей выживаемости наших пациентов, чем наличие мышечно-инвазивных новообразований (P2–4; 83,3 и 29,1 % соответственно; $p = 0,048$). Абсолютное большинство авторов также отмечают значимое влияние категории P на отдаленные результаты спасительной цистэктомии. По данным R.P. Abratt и соавт. (1993), отсутствие опухоли в макропрепарате (P0) обеспечивало наилучшие показатели 5-летней общей выживаемости, достоверно превосходящие результаты лечения пациентов с резидуальной опухолью в мочевом пузыре (50 и 36 % соответственно). Другие исследователи отметили, что категория P0 или мышечно-неинвазивный рак (P1) были ассоциированы с большей 5-летней выживаемостью, чем мышечно-инвазивные новообразования (P2–4a; 59–64 и 19–32 % соответственно) [6, 15, 16, 18, 19].

Степень анаплазии опухоли G_3 являлась независимым фактором безрецидивной выживаемости у наших больных (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,14–0,84; $p = 0,018$). Сходные данные получены R.P. Abratt и соавт. (1993), в исследовании которых 5-летняя общая выживаемость пациентов с опухолями G_{1-2} составила 75 %, что было значимо выше, чем в группе больных раком мочевого пузыря G_3 (28 %) [18].

Наличие гидронефроза, свидетельствующего о существенной местной распространенности опухолевого процесса с вовлечением мочеточниковых устьев, — фактор неблагоприятного прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии [20]. Напротив, десмопластические изменения стенки мочевого пузыря после лучевой терапии, приводящие к блоку мочеточниковых устьев, являются суррогатным критерием высокой эффективности ранее проведенного облучения и, как следствие, маркером низкого риска местного прогрессирования рака мочевого пузыря после спасительной цистэктомии. Эта гипотеза подтверждается достоверным увеличением общей выживаемости при формировании микроцистиса (с 31,7 до 79,5 %; $p = 0,005$) и независимой прогностической значимостью гидронефроза (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–0,98; $p = 0,047$) для безрецидивной выживаемости.

В однофакторном анализе J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. (2004) выделили в качестве неблагоприятного фактора прогноза радикальность операции [6]. В нашей серии больных с категорией R+ не было, поэтому данный признак не анализировался.

Как уже упоминалось выше, по нашим данным, единственным независимым фактором прогноза общей выживаемости в нашей серии было выполнение лимфодиссекции во время спасительной цистэктомии (ОР

0,39; 95 % ДИ 0,03–4,53; $p = 0,027$), что может свидетельствовать в пользу удаления регионарных ЛУ всем больным при наличии технической возможности.

В нашей серии наблюдений операция Бриккера была ассоциирована с лучшими показателями общей выживаемости, чем другие методы деривации мочи (51,6 и 20,4 % соответственно; $p = 0,070$). Мы полагаем, что поскольку в качестве альтернативы илеокондуиту, как правило, использовали уретерокутанеостомию, выполнявшуюся пациентам с наихудшим соматическим статусом, разница показателей общей выживаемости может объясняться не только преимуществами кишечной пластики, но и различиями исходных характеристик больных, являвшихся кандидатами для деривации мочи в сегмент кишки или на кожу.

Отметим, что спасительная цистэктомия не только позволяет продлить жизнь больного, но и улучшить ее качество после попытки органосохраняющего лечения. На момент появления показаний к спасительной цистэктомии различные симптомы, обусловленные опухолью мочевого пузыря и/или его лучевым повреждением, имели место у 90,9 % наших пациентов. Удаление мочевого пузыря ликвидировало такие клинические проявления, как гематурия (68,2 %), дизурия (54,5 %), императивные позывы к мочеиспусканию (6,1 %) и недержание мочи (1,5 %).

Заключение

Спасительная цистэктомия показана больным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с неполным эффектом, рецидивом или непереносимой токсичностью органосохраняющего лечения. Объем операции должен включать регионарную лимфодиссекцию и удаление мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками и передней стенкой влагалища у женщин. Методом выбора для деривации мочи следует признать формирование илеокондуита по методу Бриккера. Сопоставимая частота тяжелых осложнений спасительной и радикальной цистэктомии свидетельствует об отсутствии значимого повышения хирургических рисков у ранее облученных пациентов. Онкологические результаты спасительной цистэктомии удовлетворительные. Независимыми факторами благоприятного прогноза выживаемости являются степень анаплазии G_{1-2} , гидронефроз и лимфодиссекция. Спасительная цистэктомия не только позволяет продлить жизнь больного, но и улучшить ее качество после неудачной попытки органосохраняющего лечения за счет ликвидации клинических проявлений опухоли мочевого пузыря и его лучевого повреждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mak R.H., Zietman A.L., Heney N.M. et al. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU Int* 2008;102(9 Pt B):1345–53. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07981.x. PMID: 19035903.
- Shibley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60(1):62–7; discussion 67–8. PMID: 12100923.
- Shibley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. 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* 1998;16(11):3576–83. DOI: 10.1200/jco.1998.16.11.3576. PMID: 9817278.
- Efstathiou J.A., Bae K., Shibley W.U. et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776. PMID: 19636019.
- Eswara J.R., Efstathiou J.A., Heney N.M. et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;187(2):463–8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.159. PMID: 22177159.
- Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Int* 2004;94(6):793–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05034.x. PMID: 15476510.
- Bochner B.H., Figueroa A.J., Skinner E.C. et al. Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. *J Urol* 1998;160(1):29–33. PMID: 9628599.
- Srikishen N., Abreu A., Aghazadeh M. Robotic salvage cystectomy is safe: multi-institutional perioperative outcomes. *AUA* 2015. Abstract: PD31–04.
- Gschwend J.E., May F., Paiss T. et al. High-dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: complications and long-term results. *Br J Urol* 1996;77(5):680–3. PMID: 8689110.
- Eisenberg Dorin R.P. Bartsch G. et al. Early complications of cystectomy after high dose pelvic radiation. *J Urol* 2010;184(6):2264–9. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.007. PMID: 20952024.
- Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):900–2. PMID: 1538492.
- Blandy J.P., England H.R., Evans S.J. et al. T3 bladder cancer – the case for salvage cystectomy. *Br J Urol* 1980;52(6):506–10. PMID: 7459580.
- Lund F. Cystectomy following full course irradiation//in bladder tumors and other topics in urological oncology. *Ettore Majorana International Science Series. Vol. 1, 1980. Pp. 287–289.*
- Edsmyr F., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder. Cystectomy after supervoltage therapy. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5(3):215–21. PMID: 4998747.
- Crawford E.D., Skinner D.G. Salvage cystectomy after irradiation failure. *J Urol* 1980;123(1):32–4.

16. Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R.B., Johnson D.E. Salvage cystectomy for bladder carcinoma. *Cancer* 1981;47(1):2275–9. PMID: 7226122.
17. Smith J.A., Whitmore W.F. Regional lymph node metastases from bladder cancer. *Urol* 1981;126(5):591–3. PMID: 7299915.
18. Abratt R.P., Wilson J.A., Pontin A.R., Barnes R.D. Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer—prognostic factors and complications. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 2):756–60. PMID: 8281409.
19. Konnak J.W., Grossman H.B. Salvage cystectomy following failed definitive radiation therapy for transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1985;26(6):550–3. PMID: 3934829.
20. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак мочевого пузыря. Проблемы клинической медицины 2006;(4):10–5. [Matveev V.B., Volkova M.I. Bladder cancer. *Problemy klinicheskoy meditsiny* = Problems of Clinical Medicine 2006;(4):10–5. (In Russ.)].