

## Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы

К.О. Цеденова<sup>1</sup>, М.И. Комаров<sup>2</sup>, А.Д. Панахов<sup>2</sup>, В.Б. Матвеев<sup>2</sup>, Д.А. Сергеев<sup>1</sup>, А.А. Бештоев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакт:** Кермен Олеговна Цеденова k.o.tsedenova@gmail.com

Рак мочевого пузыря занимает 7-е место по распространенности в мире у мужчин и 11-е у обоих полов. По всему миру стандартизованная по возрасту частота заболевания составляет 9,0 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин.

Наиболее распространенной (>90 %) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является переходно-клеточный рак. Редко встречается переходно-клеточный рак с плоскоклеточной, железистой или трофобластической дифференциацией. Плоскоклеточный рак составляет около 5 %, от 0,5 до 2,0 % злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены аденокарциномой. Исключительно редко (<0,5 %) встречаются мелкоклеточная и веретенчатая карциномы.

Первичный мелкоклеточный, или нейроэндокринный, рак является чрезвычайно редким заболеванием, распространенность которого составляет <0,5 % всех опухолей мочевого пузыря. По-видимому, мелкоклеточный рак мочевого пузыря (МРМП) схож с мелкоклеточным раком легкого и состоит из популяции относительно однородных клеток со скудной цитоплазмой и гиперхроматическими ядрами, также обычно встречается обширный некроз. Гистогенез МРМП не определен, однако есть 2 теории развития раковой клетки: из редко встречающихся нейроэндокринных клеток и мультипотентных стволовых клеток мочевого пузыря.

Прогноз для большинства пациентов неутешителен: в докладе I. Trias и соавт. медиана выживаемости больных составила менее 1 года, длительная выживаемость в течение 5 лет и более была чрезвычайно редкостью. У более половины пациентов отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, печени или костей во время постановки диагноза.

В отечественной литературе проблема МРМП остается малоизученной ввиду низкой встречаемости данного морфологического типа. Лечение проводится, в основном, эмпирически.

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, мелкоклеточный рак мочевого пузыря, нейроэндокринный рак, неуротелиальный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, неоадьювантная химиотерапия, трансуретральная резекция мочевого пузыря

**Для цитирования:** Цеденова К.О., Комаров М.И., Панахов А.Д. и др. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы. Онкоурология 2018;14(4):103–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-103-109

### Small-cell bladder cancer: literature review

K.O. Tsedenova<sup>1</sup>, M.I. Komarov<sup>2</sup>, A.D. Panakhov<sup>2</sup>, V.B. Matveev<sup>2</sup>, D.A. Sergeev<sup>1</sup>, A.A. Beshtoev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Worldwide, bladder cancer is the 7<sup>th</sup> most common cancer type in men and 11<sup>th</sup> in both sexes. The standardized by age incidence is 9.0 cases per 100.000 people among men and 2.2 cases per 100.000 people among women.

The most common (>90 %) histological form of malignant epithelial tumors of the bladder is transitional cell carcinoma. Transitional cell carcinoma with squamous cell, glandular, or trophoblastic differentiation is rare. Squamous cell carcinoma comprises about 5 % of malignant epithelial bladder tumors, adenocarcinomas from 0.5 to 2.0 %. Small-cell and spindle-cell carcinomas are exceptionally rare (<0.5 %).

Primary small-cell, or neuroendocrine, carcinoma is a very rare disease with incidence of <0.5 % of all bladder tumors. Presumably, small-cell carcinoma of the bladder (SCCB) is similar to small-cell carcinoma of the lung and consists of a population of a relatively homogenous cells with scant cytoplasm and hyperchromatic nuclei; extensive necrosis is also common. Histogenesis of SCCB is unknown, but there are 2 hypotheses on development of cancerous cells: from rare neuroendocrine cells and multipotent stem cells of the bladder.

Prognosis is poor for most patients: in the report by I. Trias et al., median survival was less than 1 year, long-term survival for 5 or more years was extremely rare. In more than a half of patients, metastatic lesions of the regional lymph nodes, liver, or bones were observed during diagnosis.

In the Russian literature, the problem of SCCB remains insufficiently investigated due to low incidence of this morphological type. Treatment is mostly administered empirically.

**Key words:** bladder, small-cell carcinoma of the bladder, neuroendocrine cancer, neurourothelial carcinoma of the bladder, radical cystectomy, neoadjuvant chemotherapy, transurethral resection of the bladder

**For citation:** Tsedenova K.O., Komarov M.I., Panakhov A.D. et al. Small-cell bladder cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):103–9.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место по распространенности в мире у мужчин и 11-е – у обоих полов. По всему миру стандартизованная по возрасту частота заболевания составляет 9 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин. В Европе самые высокие показатели стандартизованной по возрасту встречаемости наблюдаются в Бельгии (31 и 6,2 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно), самые низкие – в Финляндии (18,1 и 4,3 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно) [1]. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 17-е – среди женщин.

В России у 57,4 % пациентов с впервые установленным диагнозом РМП регистрируют I–II стадии, у 26,8 % – II–III, у 11,4 % – IV. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России для обоих полов – 67,2 года, мужчин – 66,5 года, женщин – 69,2 года [2]. В США в 2017 г. число больных с впервые установленным опухолевым поражением мочеполовой системы составило 146 тыс., из них РМП диагностировали у 79 тыс. человек (5-е место по частоте встречаемости среди всех опухолевых заболеваний). В 2017 г. в США от РМП умерли 16 800 человек [3].

Морфологические подтипы РМП [4]:

- переходно-клеточный;
- переходно-клеточный с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой [5, 6];
- микропапиллярный и микрокистозный;
- гнездный (включая крупно-гнездный) [7];
- лимфоэпителиома;
- плазмацитоидный, гигантоклеточный, перстневидно-клеточный, диффузный, недифференцированный;
- переходно-клеточный с трофобластической дифференцировкой;
- мелкоклеточный [8];
- саркоматоидный переходно-клеточный.

Наиболее распространенной (>90 %) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является переходно-клеточный рак. Редко встречается переходно-клеточный рак с плоскоклеточной, железистой или трофобластической дифференциацией. Плоскоклеточный рак составляет около 5 %, от 0,5 до 2,0 % злокачественных

эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены аденокарциномой. Исключительно редко (<0,5 %) встречаются мелкоклеточная и веретенноклеточная карциномы [9].

Первичный мелкоклеточный, или нейроэндокринный, рак является чрезвычайно редким заболеванием, распространенность которого составляет <0,5 % всех опухолей мочевого пузыря [10, 11]. По-видимому, мелкоклеточный рак мочевого пузыря (МРМП) схож с мелкоклеточным раком легкого и состоит из популяции относительно однородных клеток со скудной цитоплазмой и гиперхроматическими ядрами, также обычно встречается обширный некроз [12]. Гистогенез МРМП не определен, однако есть 2 теории развития раковой клетки: из редко встречающихся нейроэндокринных клеток и мультипотентных стволовых клеток мочевого пузыря [13]. Несмотря на то, что диагноз обычно устанавливают путем окрашивания гематоксилином и эозином, специальные иммуногистохимические окраски, включая нейроспецифическую энолазу, являются ценными для выделения МРМП из аналогично развивающихся опухолей, таких как лимфоретикулярные образования [11]. Дополнительное иммуногистохимическое окрашивание хромографинном А и синаптофизинном считается обязательным для подтверждения нейроэндокринного происхождения опухоли [14]. Для плохо дифференцированных нейроэндокринных опухолей коэффициент пролиферации Ki-67 составляет >80 %. Прогноз для большинства пациентов неутешителен: в докладе I. Trias и соавт. медиана выживаемости больных составила менее 1 года, длительная выживаемость в течение 5 лет и более была чрезвычайно редкостью. У более половины пациентов отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, печени или костей во время постановки диагноза [11].

Однако в более раннем докладе S. Holmäng и соавт. 5 из 18 исследуемых пациентов с локализованной формой заболевания (pT2–4N0M0), которым была выполнена полная резекция опухоли, имели долгую выживаемость без рецидива – около 6 лет и более. Из них 3 пациентам была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, 1 – нерадикальная цистэктомия, 1 – радикальная цистэктомия (РЦЭ). Неoadъювантная или адъювантная лучевая терапия (ЛТ) была проведена 4 из 5 пациентов. Авторы пришли к выводу о том, что эффективная схема лечения

пациентов с локализованной формой заболевания заключается в радикальном удалении опухоли с дальнейшим проведением (по возможности) ЛТ [15].

У 7 % пациентов, подвергшихся РЦЭ по поводу переходно-клеточного РМП, в операционном материале был обнаружен неуротелиальный гистологический вариант [16]. С учетом редкости данного заболевания и соответствующего количества описанных клинических случаев в настоящее время нет стандартной схемы лечения МРМП. Его терапия чаще основана на лечении мелкоклеточной аденокарциномы других локализаций [17]. Терапия аналогична таковой при мелкоклеточном раке легкого, однако хирургическое вмешательство, в частности РЦЭ, остается широко используемой составной частью. Другие описанные тактики лечения включали ТУР, нерадикальную цистэктомию, РЦЭ, изолированную химиотерапию (ХТ) и ЛТ [17]. Однако лучшие результаты показали следующие схемы лечения: неоадьювантная ХТ с последующей РЦЭ и органосохраняющая тактика с комбинацией ХТ и ЛТ [18].

С учетом скудности данных относительно оптимального лечения и его результатов у пациентов с МРМП

В.В. Fischer-Valuck и соавт. оценили характеристики больных и методы лечения в зависимости от общей выживаемости. В исследование были включены пациенты с МРМП ( $n = 856$ ), зарегистрированные в Американской Национальной онкологической базе данных в период с 2004 по 2013 г., в возрасте 18–90 лет (табл. 1). Отмечено, что наиболее распространенными вариантами тактики лечения, включающими первым этапом ТУР, являются: 1) только ХТ; 2) органосохраняющие операции на мочевом пузыре с ХТ или ЛТ; 3) РЦЭ и ХТ (неоадьювантная или адьювантная). У пациентов, которым была проведена только ХТ, общая выживаемость (ОВ) оказалась значительно ниже по сравнению с больными, которым выполнено хирургическое лечение с ХТ или с химиолучевой терапией (ХЛТ). Это подчеркивает необходимость местного лечения опухоли, однако нет единого мнения относительно того, является ли хирургическое или лучевое лечение оптимальным для редукции очага. Медиана ОВ составила 20,7 мес, оценка 3- и 5-летней ОВ – 37,5 и 28,2 % соответственно. Наиболее частой тактикой была ХТ ( $n = 225$ ; 26,3 %), далее – ХЛТ ( $n = 203$ ; 23,7 %) и РЦЭ + ХТ ( $n = 201$ ; 23,5 %). Медиана ОВ

Таблица 1. Ранжирование групп пациентов, n (%)

Table 1. Ranking of patient groups, n (%)

| Лечение<br>Treatment   | Всего пациентов<br>( $n = 856$ )<br>All patients ( $n = 856$ ) | Пациенты младше<br>75 лет ( $n = 491$ )<br>Patients under 75 years<br>of age ( $n = 491$ ) | Пациенты старше<br>75 лет ( $n = 365$ )<br>Patients over 75 years of age<br>( $n = 365$ ) |
|--|--|--|---|
| Лечение местного проявления<br>Treatment of local manifestations   | 137 (16,0)   | 50 (10,2)  | 87 (23,8)   |
| Химиотерапия<br>Chemotherapy   | 225 (26,3)   | 124 (25,3)   | 101 (27,7)  |
| Лучевая терапия<br>Radiotherapy  | 26 (3,0)   | 4 (0,8)  | 22 (6,0)  |
| Химиотерапия + лучевая терапия<br>Chemotherapy + radiotherapy  | 203 (23,7)   | 107 (21,8)   | 96 (26,3)   |
| Радикальная цистэктомия<br>Radical cystectomy  | 64 (7,5)   | 31 (6,3)   | 33 (9,0)  |
| Радикальная цистэктомия + химиотерапия<br>Radical cystectomy + chemotherapy                                | 201 (23,5)   | 175 (35,6)   | 26 (7,1)  |
| Неоадьювантная химиотерапия<br>Neoadjuvant chemotherapy  | 84 (9,8)   | 73 (15,8)  | 11 (4,0)  |
| Адьювантная химиотерапия<br>Adjuvant chemotherapy  | 74 (8,6)   | 62 (11,6)  | 12 (3,0)  |
| Неоадьювантная химиотерапия + адьювантная химиотерапия<br>Neoadjuvant chemotherapy + adjuvant chemotherapy | 18 (2,1)   | 17 (3,4)   | 1 (0,2)   |
| Неизвестно<br>Unknown  | 25 (2,9)   | 23 (4,6)   | 2 (0,5)   |

у пациентов после выполнения ХТ составила 18,4 мес, после ХЛТ – 34,1 мес, после РЦЭ + ХТ – 32,4 мес [19].

В своей работе Е.Ж. Коау и соавт. обнаружили, что пациенты с сохранным мочевым пузырем, которым провели ХТ и ЛТ, имеют одинаковый показатель ОВ с больными, которым была выполнена РЦЭ [17]. D. Schreiber и соавт. выявили, что РЦЭ с проведением ХТ или без нее и ТУР с последующей ХТ или ЛТ увеличивают выживаемость пациентов по сравнению с выполнением только ТУР [20].

После проведения полихимиотерапии в сочетании с локальной ЛТ С. Lohrisch и соавт. наблюдали 70 % 2-летнюю и 44 % 5-летнюю ОВ среди 10 пациентов без противопоказаний к системной ХТ. Безрецидивная выживаемость (БВ) составила 70 % при наблюдении 2 и 5 лет. Средняя выживаемость – 47 мес (95 % доверительный интервал 18,5–76,1 мес), медиана выживаемости – 41 мес. У 9 из этих пациентов отмечался местнораспространенный рак, ограниченный тазом, у 1 были зарегистрированы метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. Без признаков заболевания в среднем 82 мес после диагностики были живы 5 пациентов. От других причин без признаков заболевания на 34-м месяце и через 48 мес после постановки диагноза умерли 2 пациента. Частота второго первичного переходного новообразования мочевого пузыря после успешного лечения через 2 года составила 60 % (3 пациента из 5 выживших) [21].

В исследовании Нидерландского онкологического института (Амстердам, Нидерланды) за период, охватывающий 10 лет, были отобраны 25 пациентов (23 мужчин, 2 женщин) с местно-распространенным и распространенным МРМП. Больным местно-распространенным МРМП ( $n = 17$ ) была проведена ХТ с последующей ЛТ. Пациентам с невозможностью выполнения ХТ проведены ТУР и ЛТ или цистэктомия при наличии крупной опухоли, сдавливающей различные прилежащие органы. Больным распространенным МРМП ( $n = 8$ ) была выполнена паллиативная ХТ. Средний возраст больных составил 64 года, 8 пациентов были старше 75 лет. Без учета стадии заболевания медиана выживаемости тех пациентов, которые получили ХТ, составила 12 мес против 4 мес у больных без ХТ. Медиана выживаемости у пациентов с местнораспространенным МРМП составила 12 мес, с распространенным – 5 мес. ХТ не была проведена 9 пациентам: из-за сопутствующей патологии и сниженной работоспособности ( $n = 7$ ), прогрессирования заболевания ( $n = 1$ ), смерти на фоне приема препаратов ( $n = 1$ ). Хирургическому лечению подверглись 7 больных: ТУР ( $n = 5$ ), цистэктомия ( $n = 2$ ) [22].

В одном из крупных исследований были использованы данные, предоставленные 15 медицинскими центрами, о 107 пациентах, которым был поставлен диагноз МРМП в период с 1984 по 2012 г. (табл. 2). Медиана периода наблюдения составила  $4,4 \pm 3,6$  года [23].

**Таблица 2.** Характеристики пациентов с мелкоклеточным раком мочевого пузыря

Table 2. Characteristics of patients with small cell bladder cancer

| Характеристика<br>Characteristics   | n  | %    |
|---|----|------|
| <b>Пол:</b><br>Gender:  |    |      |
| мужской<br>male   | 75 | 70   |
| женский<br>female   | 32 | 30   |
| <b>Первичные симптомы:</b><br>Primary symptoms:   |    |      |
| гематурия<br>hematuria  | 92 | 87   |
| дизурия<br>dysuria  | 31 | 29   |
| обструкция мочевыводящих путей<br>и острая почечная колика<br>urinary tract obstruction and acute renal colic                           | 14 | 13   |
| <b>Локализация опухоли:</b><br>Tumor location:  |    |      |
| боковая стенка и дно<br>lateral wall and fundus   | 95 | 89   |
| треугольник<br>trigone  | 11 | 10   |
| дивертикул мочевого пузыря<br>bladder diverticulum  | 1  | 1    |
| <b>Гистологический тип:</b><br>Histological type:   |    |      |
| только мелкоклеточный рак<br>only small-cell carcinoma  | 71 | 66,4 |
| мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак<br>small-cell and transitional-cell carcinoma   | 29 | 27,2 |
| мелкоклеточный рак и аденокарцинома<br>small-cell carcinoma and adenocarcinoma  | 3  | 2,8  |
| мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак и аденокарцинома<br>small-cell carcinoma and transitional-cell carcinoma and adenocarcinoma | 2  | 1,8  |
| мелкоклеточный рак и плоскоклеточный рак<br>small-cell and squamous cell carcinoma  | 1  | 0,9  |
| мелкоклеточный рак и переходноклеточный рак и плоскоклеточный рак<br>small-cell, transitional-cell, and squamous cell carcinoma         | 1  | 0,9  |
| <b>Стадия впервые установленного диагноза:</b><br>TNM stage at initial diagnosis:   |    |      |
| T2–4N0M0  | 77 | 72   |
| T2–4N1–3M0  | 13 | 12   |
| T2–4N1–3M1  | 17 | 16   |

ХТ и поддерживающая терапия были проведены 17 пациентам с отдаленными метастазами (в забрюшинных и/или медиастинальных лимфатических узлах, печени, костях, легких). Остальным 90 больным с ограниченными малым тазом проявлениями заболевания

Таблица 3. Схемы неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, n (%)

Table 3. Regimens of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, n (%)

| Схема лечения<br>Treatment regimen | Неоадьювантная химиотерапия (среднее число циклов 4; диапазон циклов 1–5; n = 48)<br>Neoadjuvant chemotherapy (mean number of cycles – 4; range 1–5; n = 48) | Адьювантная химиотерапия (среднее число циклов 4; диапазон циклов 1–6; n = 21)<br>Adjuvant chemotherapy (mean number of cycles – 4; range 1–6; n = 21) |
|------------------------------------|--|--|
| IA/EP)                             | 26 (54)  | 4 (19)   |
| EP                                 | 7 (15)   | 4 (19)   |
| MVAC                               | 5 (10)   | 4 (19)   |
| TMP                                | 3 (6)  | 0  |
| CGI                                | 2 (4)  | 0  |
| EAP                                | 2 (4)  | 1 (5)  |
| IA                                 | 1 (2)  | 0  |
| GCtx                               | 1 (2)  | 0  |
| GTA                                | 1 (2)  | 0  |
| ECarbo                             | 0  | 5 (24)   |
| VACtx                              | 0  | 2 (9)  |
| 5-FUCarbo                          | 0  | 1 (5)  |

**Примечание.** IA – ифосфамид, доксорубин; EP – этопозид, цисплатин; MVAC – метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин; TMP – паклитаксел, метотрексат, цисплатин; CGI – цисплатин, гемцитабин, ифосфамид; EAP – этопозид, доксорубин, цисплатин; GCtx – гемцитабин, циклофосфамид; GTA – гемцитабин, доксорубин, паклитаксел; ECarbo – этопозид, карбоплатин; VACtx – винкристин, доксорубин, циклофосфамид; 5-FUCarbo – 5-фторурацил, карбоплатин.  
**Note.** IA – ifosfamide, doxorubicin; EP – etoposide, cisplatin; MVAC – methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; TMP – paclitaxel, methotrexate, cisplatin; CGI – cisplatin, gemcitabine, ifosfamide; EAP – etoposide, doxorubicin, cisplatin; GCtx – gemcitabine, cyclophosphamide; GTA – gemcitabine, doxorubicin, paclitaxel; ECarbo – etoposide, carboplatin; VACtx – vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide; 5-FUCarbo – 5-fluorouracil, carboplatin.

выполнены цистэктомия с неоадьювантной или адьювантной ХТ (29 %), следующая после ЛТ или сопровождающая ее ХТ (23 %) и только цистэктомия (23 %). Остальным пациентам были проведены: комбинированное лечение, включая ЛТ и радикальную операцию с ХТ или без нее (8 %), только ХТ (8 %) и поддерживающая терапия (7 %). У пациентов, которым была выполнена цистэктомия, в 94 % случаев она была радикальной, в 6 % – нерадикальной. У 42 % больных были обнаружены метастатически пораженные лимфатические узлы, среднее число пораженных лимфатических узлов – 3,4. Медианы ОВ и БВ составили 12,9 мес (7–32 мес) и 9 мес (5–23 мес) соответственно. Поздняя токсичность наблюдалась у 11 из 94 пациентов (отсутствовали данные о 13 больных). У 1 пациента зарегистрирована смертельная токсичность (сепсис после выполнения РЦЭ). У 10 больных наблюдалась поздняя токсичность в виде обструкции мочевыводящих путей, нефротоксичности, ототоксичности, цистита и проктита. Исследователи пришли к выводу о том, что РЦЭ при МРМП, ограниченным мочевым пузырем, не всегда обеспечивает улучшение показателей ОВ и БВ [23].

В недавних исследованиях важность комбинированного лечения с ХТ было подчеркнуто для пациентов с заболеванием, ограниченным малым тазом. В работе А.О. Siefker-Radtke и соавт. 18 пациентам с резектабельным МРМП было проведено первичное системное лечение, состоящее из чередующейся дуплетной ХТ. Медиана ОВ составила 58 мес; 13 больных в настоящее время живы, без признаков рецидива. Для пациентов со стадией T2N0M0 5-летняя частота ОВ составила 80 %, тогда как из 4 только 1 больная со стадией T3b–4N0M0 остается живой (медиана ОВ 37,8 мес) [24].

В исследование Онкологического центра М.Д. Андерсона Техасского Университета (Хьюстон, Техас, США) были набраны 172 пациента в период с 1985 по 2010 г. Из 125 больных с резектабельной опухолью (сT4N0M0) 95 пациентам проведено хирургическое лечение, 48 – неоадьювантная ХТ (4 курса) с последующим хирургическим лечением, 47 – сначала хирургическое лечение. У группы больных, которым было выполнено лечение, включающее неоадьювантную ХТ с последующим хирургическим лечением, были

отмечены лучшие показатели ОВ по сравнению с группой пациентов, которым не проводили неoadъювантную ХТ (159,5 мес против 18,3 мес). Схемы полихимиотерапии представлены в табл. 3 [25].

Таким образом, в настоящее время нет единых клинических рекомендаций по лечению МРМП. Цистэктомия не является тактикой выбора при ограниченном варианте заболевания. Проведение ХТ невозможно у больных с сопутствующей соматической патологией. РЦЭ + ХТ/ХЛТ обеспечивают лучшие результаты по сравнению с монотерапией МРМП. Наиболее часто используемыми схемами ХТ МРМП являются 1А (ифосфамид, доксорубин); ЕР (этопозид, цисплатин). Схемы лечения практически всех пациентов (99 %), которым была проведена неoadъювантная и/или адъювантная ХТ, были основаны на препаратах цисплатина и карбоплатина. Также у 77 % этих пациентов в схему ХТ был включен этопозид. Показатели ОВ и БВ значительно различались у больных с прояв-

лениями заболевания, ограниченными мочевым пузырем, малым тазом, и с диссеминированной стадией процесса: через 2 года ОВ составила 36, 24 и 0 % соответственно. В зависимости от стадии также значительно различалась 2-летняя БВ: 30, 15 и 0 % соответственно. У больных смешанным или плоскоклеточным РМП 2-летняя ОВ была 45 и 22 % соответственно. У пациентов с неметастатическим заболеванием тип лечения (радикальная операция с ХТ или без нее и органосохраняющая операция) существенно не влияет на показатели ОВ или БВ. У половины пациентов с МРМП достигается хороший результат после проведения неoadъювантной ХТ с последующей РЦЭ. Однако у больных мышечно-инвазивным РМП или с метастазами в лимфатических узлах прогноз не столь утешителен. В отечественной литературе проблема МРМП остается малоизученной ввиду низкой встречаемости данного морфологического типа. Лечение проводится, в основном, эмпирически.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387. PMID: 28055103.
4. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4<sup>th</sup> edn. Lyon, France, 2016.
5. Kapur P., Lotan Y., King E. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. *Am J Clin Pathol* 2011;135(6):822–30. DOI: 10.1309/AJCP76KUVOTBKQRY. PMID: 21571954.
6. Ploeg M. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analyses of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol* 2010;183:915.
7. Beltran A.L., Cheng L., Montironi R. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014;465(2):199–205. DOI: 10.1007/s00428-014-1601-y. PMID: 24878757.
8. Mukesh M., Cook N., Hollingdale A.E. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int* 2009;103(6):747–52. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08241.x. PMID: 19076139.
9. John Hopkins Department of Pathology. Available at: <http://pathology.jhu.edu/bladdercancer>.
10. Walthers P.J. Adjuvant/neoadjuvant etoposide/cisplatin and cystectomy for management of invasive small cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(4):285. [Abstract 1124].
11. Trias I., Algaba F., Condom E. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001;39(1):85–90. DOI: 10.1159/000052417. PMID: 11173944.
12. Grignon D.J. Neoplasms of the urinary bladder. In: *Urologic surgical pathology*. Eds.: D.G. Bostwick, J.N. Eble. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. Pp. 216–305.
13. Blomjous C.E., Vos W., De Voogt H.J. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989;64(6):1347–57. PMID: 2548704.
14. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002;95(7):1415–20. DOI: 10.1002/cncr.10840. PMID: 12237909.
15. Holmäng S., Borghede G., Johansson S.L. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995;153(6):1820–2. PMID: 7752326.
16. Rogers C.G., Palapattu G.S., Shariat S.F. et al. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;175(6):2048–53. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00317-X. PMID: 16697800.
17. Koay E.J., Teh B.S., Paulino A.C. Butler E.B. Treatment trends and outcomes of small-cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):64–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.039. PMID: 22019246.
18. Bryant C.M., Dang L.H., Stechmiller B.K. et al. Treatment of small cell carcinoma of the bladder with chemotherapy and radiation after transurethral resection of a bladder tumor. *Am J Clin Oncol* 2016;39(1):69–75. DOI: 10.1097/COC.0000000000000027. PMID: 24517956.
19. Fischer-Valuck B.W., Rao Y.J., Henke L.E. et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with small cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol Focus* 2017. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.001. PMID: 28919521.
20. Schreiber D., Rineer J., Weiss J. et al. Characterization and outcomes of small cell carcinoma of the bladder using the Surveillance, epidemiology, and end results database. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):126–31. DOI: 10.1097/COC.0b013e3182438c71. PMID: 22391430.
21. Lohrisch C., Murray N., Pickles T., Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;86(11):2346–52. PMID: 10590377.

22. Bex A., Nieuwenhuijzen J.A., Kerst M. et al. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005;65(2):295–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.049. PMID: 15708041.
23. Pasquier D., Barney B., Sundar S. et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a retrospective, multicenter rare cancer network study of 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(4):904–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.019. PMID: 26104942.
24. Siefker-Radtke A.O., Kamat A.M., Grossman H.B. et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2592–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.0256. PMID: 19414678.
25. Lynch S.P., Shen Y., Kamat A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2011;64(2):307–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.020. PMID: 22564397.

#### Вклад авторов

К.О. Цеденова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.И. Комаров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

А.Д. Панахов, В.Б. Матвеев, А.А. Бештоев: анализ полученных данных;

Д.А. Сергеев: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

K.O. Tsedenova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

M.I. Komarov: developing the research design, analysis of the obtained data;

A.D. Panakhov, V.B. Matveev, A.A. Beshtoev: analysis of the obtained data;

D.A. Sergeev: obtaining data for analysis.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

К.О. Цеденова/K.O. Tsedenova: <https://orcid.org/0000-0002-5734-7318>

М.И. Комаров/M.I. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3670-0880>

А.Д. Панахов/A.D. Panakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6612-735X>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Д.А. Сергеев/D.A. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-6047-5484>

А.А. Бештоев/A.A. Beshtoev: <https://orcid.org/0000-0001-7481-0717>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 24.04.2018. Принята к публикации: 02.09.2018.

Article received: 24.04.2018. Accepted for publication: 02.09.2018.