

Факторы Прогноза Выживаемости У Пациентов С Мышечно-Инвазивной Уротелиальной Карциномой Мочевого Пузыря После Радикальной Цистэктомии

1. Туйчиев Анвар Пардабаевич
2. Файзиев Илхом Истамович
3. Урозов Нуриддин Элмуротович
4. Рахимов Нодир
Махамматкулович

Received 27th Aug 2021,
Accepted 29th Sep 2021,
Online 16th Oct 2021

Abstract: Рак мочевого пузыря обычно представлен переходно-клеточной (уротелиальной) карциномой. Пациенты, как правило, предъявляют жалобы на гематурию (чаще всего) или императивные позывы к мочеиспусканию (учащенное мочеиспускание и/или срочные позывы); в дальнейшем обструкция мочевыводящих путей может вызывать боль. Диагностика осуществляется при цистоскопии и биопсии опухоли. Лечение заключается в фульгурации, трансуретральной резекции, внутривезикулярных инстилляциях, радикальном хирургическом лечении, химиотерапии, дистанционной лучевой терапии или комбинации этих методов.

Keywords: рак мочевого пузыря, радикальной цистэктомии

¹ уроонколог Сырдаринского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии

^{2,3} уроонколог Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии

⁴ Доцент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского института

Введение. Выживаемость (УВ) у пациентов с раком мочевого пузыря, мы изучили условную общую выживаемость (УОВ) и специфическую выживаемость (УСВ) у этих пациентов после радикальной цистэктомии (РЦ) и определили, какие прогностические переменные влияют на УВ в течение время. Мы ретроспективно исследовали 473 больных, получавших в наших учреждениях с диагнозом мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. Модели регрессии Кокса использовались для определения значимых прогностических факторов УВ в зависимости от клиничко-патологических характеристик. Поскольку время выживания увеличивалось после РЦ, условные показатели УОВ и УСВ увеличивались по сравнению с исходной вероятностью

выживания. УВ более значительно улучшился у пациентов с неблагоприятными патологическими характеристиками. Хотя многие переменные были связаны с выживаемостью на исходном уровне, только возраст оказался значимым прогностическим фактором для 5-летней условной общей выживаемости во всех данных выживаемости. В заключение, условные вероятности УОВ и УСВ значительно улучшились с течением времени, с большим улучшением в случаях с неблагоприятными патологическими признаками. Более того, возраст оставался ключевым прогностическим фактором для условных оценок ОВ от исходного уровня до 5 лет после операции. Наши результаты предоставляют практическую информацию о выживаемости, чтобы внести коррективы в нашу текущую стратегию наблюдения за пациентами с раком мочевого пузыря после РЦ.

Точный прогноз имеет для больного решающее значение, чтобы клиницист спланировал соответствующую стратегию последующего наблюдения после первоначального лечения рака. Хотя существующие инструменты полезны для общего сравнения прогнозов, они менее информативны для пациентов, которые уже выжили в течение значительного периода времени после окончательной терапии [10,13].

Условная выживаемость (УВ) - это новая концепция в оценке прогноза рака, которая отражает вероятность того, что пациент будет продолжать выживать в течение дополнительного времени, учитывая, что пациент уже выжил в течение определенного периода времени после первоначального диагноза или индексной терапии рака [1,5].

УВ может более точно отражать изменения риска пациента с течением времени, позволяя клиницистам более точно прогнозировать прогноз различных видов рака. УВ более эффективен при заболеваниях с неблагоприятным прогнозом, таких как рак легких и толстой кишки.

Рак мочевого пузыря, особенно при диагностировании инвазивного мышечного заболевания, также имеет неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая и специфическая для рака выживаемость оценивается примерно в 60% [3,6]. Многие пациенты, в том числе до 50% пациентов с инфильтрирующим заболеванием, испытывают рецидив и прогрессирование опухоли после хирургического вмешательства [4,7,9,12].

Цель исследования: факторы прогноза выживаемости у пациентов с мышечно-инвазивной уротелиальной карциномой мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

Материалы и методы исследования. Пациенты оценивались не реже одного раза в 4 месяца в течение первого года, а затем каждые 6 месяцев в течение второго года. Пациенты обследовались ежегодно через 3 года после операции. Последующее обследование включало полное физикальное обследование, анализы крови, рентгенографию грудной клетки и компьютерную томографию органов брюшной полости и таза. Пациенты наблюдались в соответствии с нашим протоколом. Для анализа условной выживаемости мы использовали метод Каплана – Мейера для оценки общей выживаемости и УВ. Был представлен процент выживаемости и соответствующий двусторонний 95% доверительный интервал. 95% ДИ был рассчитан как 1,96-кратная стандартная ошибка в каждом направлении. Для вычисления стандартной ошибки был принят метод Гринвуда. Мы использовали регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса для определения значимых прогностических факторов УВ после РЦ. Мы оценили следующие переменные: возраст, пол, патологическая стадия Т, степень опухоли, ЛВИ, карцинома *in situ* (CIS), статус лимфатических узлов (ЛУ), количество удаленных ЛУ. Когда переменные были значимыми в одномерном анализе, мы дополнительно оценивали эти переменные, используя многомерную модель, которая оценивалась с помощью пошаговой обратной процедуры. Для пошаговых процедур критерий выбора определялся как $p < 0,05$.

В таблице 1 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в это исследование. Средний возраст составлял 63,6 года, 86,5% больные имели мужской пол. Следует отметить, что примерно у 37% пациентов были диагностированы заболевания, не связанные с органами, и около 83% были классифицированы как имеющие опухоль высокой степени злокачественности во время операции. Положительность края резекции отмечена только у 1,9% пациентов. Число пациентов с положительной реакцией на патологические лимфатические узлы (ЛУ) составило 105 (22,2%). После РЦ 26,4% пациентов получали адъювантную системную химиотерапию.

Таблица 1: Исходные характеристики

Переменные	
Кол-во пациентов	473
Возраст (год)	63,6 (57,4–69,9)
Пол	
Мужчина	409 (86,5%)
женский	64 (13,5%)
Патологическая Т стадия	
pT0	60 (12,7%)
pTis	39 (8,2%)
pTa	21 (4,4%)
pT1	84 (17,8%)
pT2	94 (19,9%)
pT3	143 (30,2%)
pT4	32 (6,8%)
Степень опухоли	
Отсутствие рака	60 (12,7%)
Низкая оценка	21 (4,4%)
Высокий класс	392 (82,9%)
Наличие лимфоваскулярной инвазии	
Отсутствующий	311 (65,8%)
Подарок	162 (34,2%)
Сопутствующая карцинома <i>in situ</i> при цистэктомии	
Отсутствующий	336 (71,0%)
присутствующий	137 (29,0%)
Статус линии резекции	
Отрицательный	464 (98,1%)
Положительный	9 (1,9%)
Патологическая N стадия	
pN0	368 (77,8%)
pN1	41 (8,7%)
pN2	54 (11,4%)
pN3	10 (2,1%)
Количество удаленных лимфатических узлов	13 (8-20)
Неoadъювантная химиотерапия	
Не сделано	423 (89,4%)
Выполнено	50 (10,6%)

Адьювантная химиотерапия	
Не сделано	348 (73,6%)
Выполнено	125 (26,4%)
Количество смертей	
Смертность от всех причин	161 (34,0%)
Смертность от конкретных заболеваний	121 5,6%)

Примечание: данные представлены в виде медианы (межквартильный размах) или числа (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Из 473 пациентов смертность от всех причин составила 34,0% при медиане общей выживаемости (ОВ) 164,1 месяца (95% доверительный интервал [ДИ] 118,3–209,9; рис. 1), а смертность от рака составила 25,6% (N = 121) при средней выживаемости, связанной с раком (УСВ), 180,86 месяцев (95% ДИ 165,82–195,89).

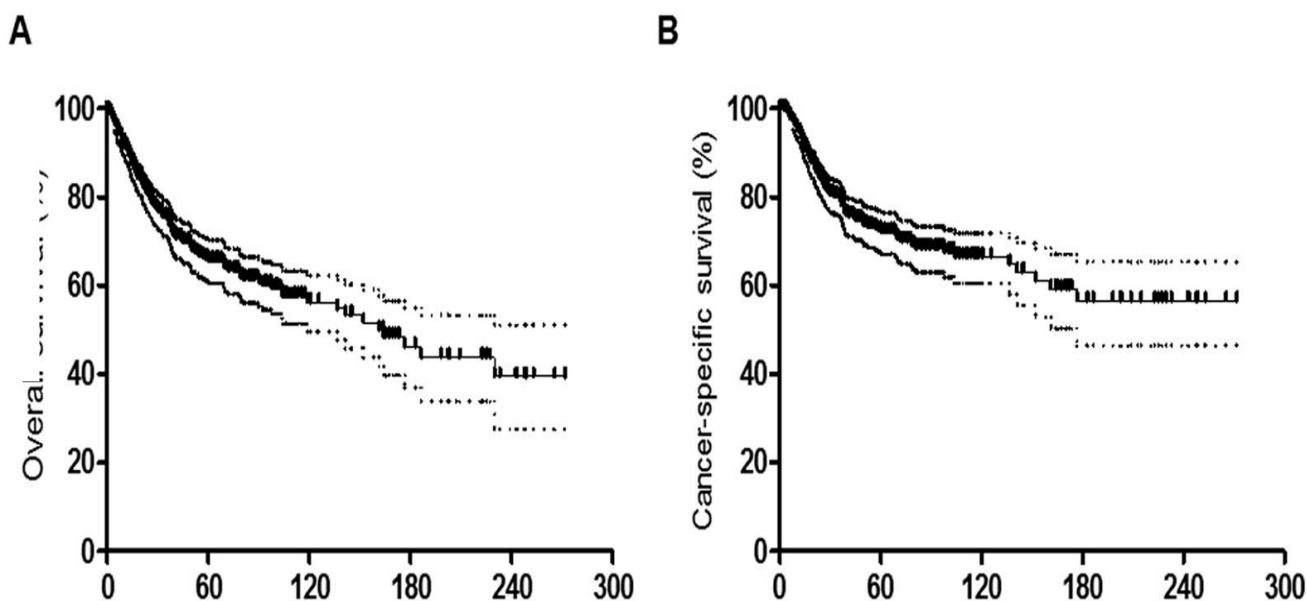


Рисунок 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера общей выживаемости (А) и специфической выживаемости (В) с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Сплошные линии представляют оценки Каплана-Мейера, а пунктирные линии указывают 95% доверительные интервалы.

Мы оценили условную вероятность УОВ и УСВ для дополнительных периодов в соответствии с годами, прожитыми после РЦ. Примечательно, что по мере увеличения времени выживания после РЦ, 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летние оценки общей и специфической для рака выживаемости также увеличивались по сравнению с исходной вероятностью выживания. Как показано на [рис. 2](#), пятилетняя условная УОВ и УСВ увеличились с течением времени с 66,1% и 72,5% на исходном уровне до 85,2% и 91,7% через 5 лет после РЦ, соответственно, тогда как фактические показатели выживаемости заметно снизились со временем после операции. Кроме того, среднее время общей и специфической для рака выживаемости также увеличивалось при условии, что они выжили через 0, 1, 2, 3, 4 или 5 лет после РЦ.

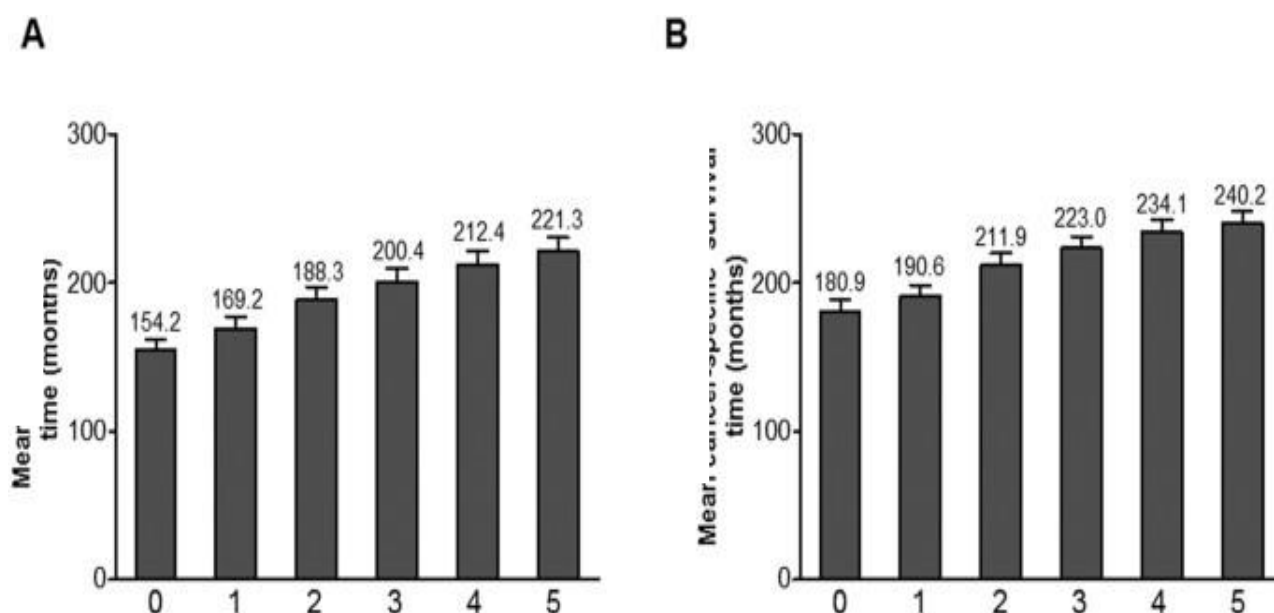


Рисунок 2 Средняя выживаемость (А) и канцер-специфическая выживаемость при условии выживания 0 лет то они выжили 0 лет (473 пациента), 1 год (419 пациентов), 2 года (339 пациентов), 3 года (260 пациентов), 4 года (201 человек). пациентов) и 5 лет (162 пациента).

Наши исследователи, влияют ли клинично-патологические параметры, включая возраст, пол и патологическая стадия Т, на 5-летнюю условную УОВ и частоту УСВ. В условных оценках общей выживаемости пол и дополнительное лечение системной химиотерапией (до или после РЦ) не были значимыми переменными на исходном уровне. Хотя патологическая стадия Т, степень опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ), наличие карциномы *in situ* (CIS), положительность маржи и статус ЛУ, очевидно, повлияли на 5-летнюю условную УОВ и УСВ на исходном уровне, и после 1-, 2- или 3-летней выживаемости ни один из этих параметров не сохранил свою статистическую силу в 4- и 5-летнем периоде. Интересно, что возраст был единственным значимым фактором, влияющим на 5-летние условные показатели УОВ, но не на показатели УСВ, во всех данных выживаемости после РЦ. Действительно, у пациентов моложе 65 лет показатель общей выживаемости в течение 5 лет был на 18% выше, чем у пациентов старше 65 лет, и эта разница сохранялась в течение всего заданного времени выживания после РЦ.

Что еще более важно, мы стремились определить прогностические факторы для условных оценок УОВ и УСВ от исходного уровня до 5 лет после РЦ, используя многомерный анализ пропорциональных рисков Кокса. Хотя несколько переменных были в значительной степени связаны с ОС и УСВ на исходном уровне, эти факторы со временем утратили свою статистическую значимость. Примечательно, что только возраст оставался существенным прогностическим фактором для условных оценок общей выживаемости после цистэктомии.

Многопараметрический анализ пропорциональных рисков Кокса для определения прогностических факторов пятилетней условной общей выживаемости от исходного уровня до 5 лет после радикальной цистэктомии

Таблица 2

† Отношение рисков (95% ДИ) зависит от выживаемости						
Переменные	Исходный уровень	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Возраст	1,04 (1,02–1,07)	1,03 (1,01–1,05)	1,05 (1,02–1,07)	1,06 (1,02–1,10)	1,07 (1,02–1,12)	1,07 (1,01–1,12)
стадия pT						
≥pT3	2,68 (1,84–3,90)	2,28 (1,52–3,43)	1,26 (0,68–2,29)			
Степень опухоли						
Высокий	0,82 (0,48–1,41)					
ЛВИ						
Положительный	1,53 (1,05–2,22)	1,77 (1,17–2,67)	1,83 (1,07–3,12)			
CIS						
Положительный	0,83 (0,54–1,26)					
Состояние ЛУ						
Положительный	2,31 (1,62–3,30)	2,42 (1,60–3,66)	2,29 (1,28–4,11)	2,45 (1,19–5,03)		
Количество удаленных LN						
≤19	2,11 (1,33–3,33)	2,30 (1,30–4,06)	3,05 (1,09–8,52)			

Примечание: Только статистически значимые переменные в одномерном анализе входят в многомерную модель. Пустые ячейки представляют собой незначимые переменные в одномерном анализе для данной выживаемости. Наше настоящее исследование показало четкие различия в показателях 5-летней условной УОВ и УСВ между группами с разными клинико-патологическими особенностями. Примечательно, что, только возраст (<65 лет против ≥65 лет) продолжал сохранять свою значимость от исходного уровня до 5-летней выживаемости, особенно в оценках общей выживаемости. Однако хорошо известные прогностические факторы, такие как патологическая стадия Т, степень опухоли, ЛВИ утратили свое значение через 2–3 года после операции. Более того, в многомерной модели пропорциональных рисков Кокса в качестве значимого прогностического фактора для условной оценки УОВ был определен исключительно возраст, а не УСВ, когда это обусловлено всеми данными выживаемости и наоборот, влияние патологических переменных со временем уменьшалось с уменьшением отношения рисков или статистической мощности.

Выводы: Таким образом, условные оценки УОВ и УСВ значительно улучшаются со временем у пациентов с раком мочевого пузыря после РЦ по сравнению с исходной вероятностью выживания. В частности, УВ более существенно улучшился у пациентов с неблагоприятными патологическими характеристиками, прогноз которых изначально был неблагоприятным. Кроме того, хорошо известные прогностические факторы, такие как патологическая стадия Т и степень опухоли, потеряли свое значение после продолжительности раннего наблюдения, в то время как возраст оставался ключевым прогностическим фактором для условной вероятности УОВ от исходного уровня до 5 лет выживаемости после операции.

Литература:

1. Yuan, Y., Ross, J., Shi, Q., & Davis, F. G. (2017). Conditional survival after a diagnosis of malignant brain tumour in Canada: 2000–2008. *Current Oncology*, 24(5), 341-347].
2. Narita, S., Nomura, K., Hatakeyama, S., Takahashi, M., Sakurai, T., Kawamura, S., ... & Habuchi, T. (2019). Changes in conditional net survival and dynamic prognostic factors in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer initially treated with androgen deprivation therapy. *Cancer medicine*, 8(15), 6566-6577
3. Sung, J. M., Martin, J. W., Jefferson, F. A., Sidhom, D. A., Piranvisheh, K., Huang, M., ... & Youssef, R. F. (2019). Racial and socioeconomic disparities in bladder cancer survival: analysis of the California Cancer Registry. *Clinical genitourinary cancer*, 17(5), e995-e1002
4. Oort Q., Dirven L., Taphoorn M. J. B. Improving Patient's Functioning and Well-Being with Neurorehabilitation //Neurorehabilitation in Neuro-Oncology. – Springer, Cham, 2019. – С. 211-225.
5. Khaidarov Nodir Kadyrovich, Shomurodov Kahramon Erkinovich, & Kamalova Malika Ilhomovna. (2021). Microscopic Examination Of Postcapillary Cerebral Venues In Hemorrhagic Stroke. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 3(08), 69–73.
6. . Shomurodov K.E. Peculiarities of cytokine balance in gingival fluid at odontogenicphlegmon of maxillofacial area // The doctor-aspirant. - 2010. - 42(5.1). - С. 187-192.
7. Isomov M.M., Shomurodov K.E. Peculiarities of rehabilitation of pregnant women with inflammatory diseases of maxillofacial area // International scientific-practical conference "Modern aspects of complex dental rehabilitation of patients with maxillofacial defects" May 21-22, 2020, Krasnodar. - 2020. - С. 72-76.
8. Shakhanova Sh Sh, MD Djuraev, NM Rakhimov, MN Karimova, AF Asatulayev Determination Of Risk Parameters In The Detection Of Asymptomatic Bone Metastases Of Kidney And Prostate Cancer // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. 2021/2 / 28.P 161-174.
9. Rakhimov N. M., Karimova M. N., Shakhanova Sh. Sh., Bobokulov S. T., & Fayziev, I. I. (2021). Tarqalgan prostata bezi saratonini zamonaviy davolash konsepsiyasi (adabiyot sharhi). *Journal of Reproductive Health and UroNephrological Research*, 2 (1).
10. Shakhanova Sh.Sh., Djuraev M.D., Rakhimov N.M., Karimova M.N., Asatulayev A.F. Determination Of Risk Parameters In The Detection Of Asymptomatic Bone Metastases Of Kidney And Prostate Cancer. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research* (ISSN – 2689-1026) Impact factor 2021: 5. 64 Published: February 28, 2021 стр 161-174
11. Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna, Nodir Mahammatkulovich Rakhimov. Morphological Verification Of Malignant Neoplasm Of The Urinary System With Multiple Bone Metastases . *The*

American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689- 1026)
Published: June 30, 2021 | Pages: 145-149 IMPACT FACTOR 2021: 5. 64

12. Mirdjalol Dehkanovich Djuraev, Nodir Maxammatkulovich Rahimov, Mavluda Nigmatovna Karimova, Shakhnoza Shavkatovna Shakhanova. Current Views On The Pathogenesis Of The Parietal-Visceral Pathway Of Gastric Cancer Metastasis . The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026) Published: March 31, 2021 | Pages: 94-103
13. Shakhanova Sh.Sh. Djuraev M.D. Rakhimov N.M. Karimova M.N. Asatulayev A.F. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research «Determination Of Risk Parameters In The Detection Of Asymptomatic Bone Metastases Of Kidney And Prostate Cancer» (ISSN – 2689-1026) Published: February 28, 2021 | Pages: 161-174
14. Djuraev M.D. Kuliev A. Raximov NASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF PALLIATIVE GASTRECTOMY OF LOCALLY ADVANCED STOMACH CANCER // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation; 32(3)
15. Juraev Mirjalol, Mamarizaev Dilshod, Rahimov Nodir features of preoperative preparation, anesthetic management and postoperative management of patients with hormone-active adrenal tumors// Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation; 32(3) ISSN 2651-4451 | e-ISSN 2651- 446X
16. Mirzagaleb Nigmatovich Tillashayhov, Elena Vladimirovna Boyko, Ravshan Abdurasulovich Khashimov, Nodir Mahammatkulovich Rakhimov. Transurethral Resection Of En-Bloc Muscularis Non - Invasive Bladder Cancer. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026)Published: June 28, 2021 | Pages: 82