

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ОЦЕНКЕ СОНОГРАФИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ**

**Максимова Н. А., Кит О. И., Агаркова Е. И., Ильченко М. Г.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru*

С целью прогнозирования риска возникновения рецидива рака мочевого пузыря в послеоперационном периоде у 45 пациентов (26 пациентов с упорно рецидивирующим течением и 19 пациентов с благоприятным течением заболевания) ретроспективно по параметрам первичной опухоли, определяемым при ультразвуковом исследовании, оценивали риск возможного рецидивирования при помощи разработанной специальной компьютерной программы. Встроенные логические функции в рабочее окно программы помогают качественно оценить риск. При вероятности рецидивов опухоли 0,7 и более – риск высокий, при колебании вероятности в диапазоне 0,5–0,7 – средний и при снижении вероятности ниже 0,5 – риск низкий. Выявление высокого риска развития рецидива опухоли у больных с опухолью мочевого пузыря по разработанной программе позволяет выбрать более активную тактику лечения и послеоперационного наблюдения у данных пациентов.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, профилактика рецидивов рака мочевого пузыря.

## **PROGNOSIS OF BLADDER CANCER RECURRENCE IN POSTOPERATIVE PERIOD DURING EVALUATING SONOGRAPHIC AND HISTOLOGICAL CRITERIA OF THE PRIMARY TUMOR**

**Maksimova N. A., Kit O. I., Agarkova E. I., Ichenko M. G.**

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru*

In order to predict the risk of recurrence of bladder cancer in the postoperative period in 45 patients (26 patients with persistently relapsing course and 19 patients with a favorable course of the disease) in the parameters of the primary tumor, determined by ultrasound, we evaluated retrospectively the risk of possible recurrence using a special computer program. Built-in logic functions in the working window of the program help to evaluate the risk qualitatively. When the probability of tumor recurrence is 0.7 or more – high risk, the probability of oscillation in the range of 0.5–0.7 – medium, and reducing the likelihood of lower than 0.5 – low risk. Identification of high risk of tumor recurrence in patients with bladder tumor by using developed program allows to choose a more active strategy of treatment and postoperative follow-up in these patients.

Keywords: ultrasound of the bladder, bladder cancer, prevention recurrence of bladder cancer.

По распространенности среди опухолей мочевыделительной системы рак мочевого пузыря (РМП) занимает второе место, а среди всех злокачественных новообразований – девятое место в мире. Ежегодно регистрируется около 356 тыс. новых случаев РМП [6,8].

Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря в 60–80 % случаев заканчивается рецидивом опухоли. Традиционно для обнаружения рецидива РМП применяется цистоскопия с биопсией клеточного материала [4,5]. Во всем мире ведется научный поиск дополнительных диагностических критериев, которые могли бы позволить при контрольных осмотрах больных, прооперированных по поводу РМП, отказаться от цистоскопии в пользу менее инвазивных методов исследования. В связи с чем, актуальным является прогнозирование риска развития рецидива РМП до хирургического лечения с

использованием неинвазивных, быстровыполнимых методов исследования [1]. Прогнозирование в предоперационном периоде риска возникновения рецидива РМП может позволить разработать комплекс мер по третичной профилактике заболевания с целью уменьшения вероятности развития рецидива и улучшения результатов лечения.

**Целью настоящего исследования является** прогнозирование риска возникновения рецидива РМП в послеоперационном периоде путем оценки сонографических и гистологических критериев первичной опухоли с помощью разработанной компьютерной программы.

#### **Материалы и методы исследования**

Группу обследованных составили 45 пациентов с опухолью мочевого пузыря: основная группа – 26 пациентов с упорно рецидивирующим течением и контрольная группа – 19 больных с благоприятным течением заболевания, у которых ретроспективно оценивали прогностическую значимость сонографических и гистологических критериев для прогнозирования возникновения рецидивов рака мочевого пузыря.

В основной группе обследуемых в среднем возраст составил  $63,2 \pm 2,7$  лет, а в контрольной группе –  $67,05 \pm 2,9$  лет.

Ассоциацию сонографических и гистологических критериев первичной опухоли мочевого пузыря с развитием рецидивов заболевания выявляли, сравнивая выборки показателей основной и контрольной групп обследуемых по частоте одного признака с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона [2]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ .

Оценку относительного риска рецидива после операций, а также повышение абсолютного риска рецидива проводили на основании составления матрицы решения и соответствующих формул [3]. Статистическая матрица имела вид, представленный в таблице.

Макет матрицы решения для определения риска рецидива

Признак (сонографический или гистологический критерий)	Рецидив	
	Есть (основная группа)	Нет (контрольная группа)
Есть	a	b
Нет	c	d

Относительный риск (ОР) рецидива высчитывали по формуле:

$$OP = (a/(a+c)) / (b/(b+d)).$$

Повышение абсолютного риска критерия для развития рецидива – это разность между абсолютным риском события в основной группе и аналогичным показателем контрольной группы.

Прогностическая положительная значимость присутствия признака для развития рецидива вычислялась по формуле:  $PV_{+} = a/(a+b)$ .

Прогностическая отрицательная значимость отсутствия признака для безрецидивного послеоперационного периода вычислялась по формуле:

$$PV_{-} = c/(c+d).$$

Модель для расчета вероятности развития рецидива у больных раком мочевого пузыря по сонографическим и гистологическим признакам была построена с учетом прогностической значимости каждого признака для развития рецидива. Общая вероятность развития рецидива рассчитывалась по теореме сложения вероятностей совместных событий N:

$$P(A+B+\dots+N) = P(A) + P(B) + P(N) - P(A \times B \times \dots \times N).$$

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 6.0 [7].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) мочевого пузыря у больных раком мочевого пузыря в основной и контрольной группах оценивали следующие сонографические характеристики первичного новообразования: локализация, размеры, форма, площадь, эхогенность, контуры первичной опухоли, количество опухолевых узлов, наличие включений, вторичных изменений в опухоли. Чувствительность ультразвукового метода в выявлении рака мочевого пузыря составила 93 %. Во всех наблюдениях при исследовании выявляли гиперэхогенные опухолевые образования мочевого пузыря с неровными и нечеткими контурами неправильной формы, за исключением одного наблюдения. Различий в локализации опухоли у больных основной и контрольной групп не выявлено. Чаще опухоли локализовались на левой боковой стенке (36,1 % в основной группе и 40 % в контрольной группе), на правой боковой стенке (30,6 % в основной группе и 25 % в контрольной группе) и в области основания (22,2 % в основной группе и 15 % в контрольной группе). В основной группе размеры и площадь опухолей мочевого пузыря превышали аналогичные показатели в контрольной группе. При рецидивировании рака мочевого пузыря первичные очаги в 38,9 % имели размер в диапазоне 3–5 см, в 30,6 % – 2–3 см. В контрольной группе в половине случаев размеры опухолей колебались до 2 см, в 30 % – от 2 до 3 см. Площадь опухоли в основной группе колебалась в диапазоне 4–9 см<sup>2</sup> в 36,1 %, в области 9–20 см<sup>2</sup> – в 33,3 %. В контрольной группе чаще встречались опухоли с площадью до 4 см<sup>2</sup> (55 %) и 4–9 см<sup>2</sup>. В 22,2 % у больных

основной группы встречались несколько опухолевых узлов, а в контрольной группе – множественность опухолевых образований отмечалась в единственном случае. Включения в виде кальцинатов, вторичные изменения (кровоизлияния, некрозы) в основной группе наблюдались в 11,1 %, а в контрольной группе встречались у одного больного (5 %).

Для выявления факторов риска рецидивирования рака мочевого пузыря были рассчитаны величины относительного риска для сонографических критериев.

К факторам риска рецидива рака мочевого пузыря можно отнести признаки, относительный риск которых был более 1,5, а именно множественность опухолевых узлов (ОР=4,44), площадь опухоли более 9 см<sup>2</sup> (ОР=3,33), размеры опухолевых образований более 3 см в диаметре (ОР=2,59), вторичные изменения в опухоли либо включения кальцинатов (ОР=2,22).

При оценке гистологических критериев первичной опухоли обращали внимание на следующие характеристики: гистологическая классификация опухоли, степень дифференцировки, глубина инвазии.

В преобладающем большинстве случаев встречался уротелиальный рак (92,3 % и 94,7 % в основной и контрольной группах, соответственно). Различия между группами были установлены для степени дифференцировки опухоли и глубины ее инвазии. В основной группе реже встречалась высокая дифференцировка (G1) клеток опухоли (11,5 % против 36,8 %) и чаще – низкая дифференцировка (G3) (19,2 % против 0 %). Кроме того, в основной группе чаще встречались случаи инвазии опухоли в мышечный слой (26,9 % против 0 %), паравезикальную клетчатку (19,2 % против 0 %).

Для выявления факторов риска рецидивирования рака мочевого пузыря были рассчитаны величины относительного риска для гистологических критериев. При анализе было установлено, что относительный риск таких критериев, как низкая дифференцировка клеток опухолей, инвазия опухоли в мышечный слой, окружающие ткани невозможно было рассчитать ввиду полного отсутствия признака в контрольной группе. В таком случае повышение абсолютного риска (АР) в основной и контрольной группах относительно интересующих факторов позволило выявить, что риск рецидивирования опухоли возрастал при наличии у больного размеров опухоли более 3 см (АР 30 %) и площади опухоли более 9 см<sup>2</sup> (АР 32,2 %), множественном характере опухолевых узлов (АР 17,2 %), при наличии вторичных изменений в опухоли либо включений кальцинатов (АР 6,1 %), низкой дифференцировки клеток опухолей (АР 19,2 %), инвазии опухоли в мышечный слой (АР 26,9 %), окружающие ткани (АР 19,2 %).

В результате, факторы, относительный риск которых был менее 0,5, относили к протективным в отношении рецидивирования опухоли. К факторам устойчивости к

рецидивированию рака мочевого пузыря можно отнести инвазию опухоли только в пределах слизистой оболочки (OR=0,15), малая площадь – менее 4 см<sup>2</sup> (OR=0,3) и размеры – менее 2 см (OR=0,39) опухоли, высокая дифференцировка клеток опухоли (OR=0,31) и локализация на задней стенке мочевого пузыря (OR=0,42).

На следующем этапе оценивали прогностическую ценность присутствия установленных факторов риска у больного раком мочевого пузыря для рецидивирования опухоли в послеоперационном периоде. При превышении размеров опухоли более 3 см – вероятность рецидивирования рака мочевого пузыря составила 0,39, при превышении площади опухоли более 9 см<sup>2</sup> – вероятность рецидивов составила 0,33, при наличии множественных опухолевых образований и при наличии включений в опухоли вероятность была, соответственно, 0,22 и 0,11. Вероятность развития рецидива рака мочевого пузыря при низкой степени дифференцировки клеток опухоли составила 0,14, при инвазии опухоли в мышечную оболочку – 0,19 и паравезикальную клетчатку – 0,14.

Для оценки прогностической значимости присутствия нескольких факторов риска развития рецидива рака мочевого пузыря была создана модель на основе применения теоремы сложения вероятностей совместных событий. Математическое выражение, согласно которому рассчитывали общий риск развития рецидива опухоли, имело вид:

$$p=(PV(1)+PV(2)+PV(3)+PV(4)+PV(5)) - PV(1)PV(2) PV(3) PV(4) PV(5),$$

где p – вероятность развития рецидива опухоли,

PV(1) – прогностическая ценность превышения площади опухоли 9 см<sup>2</sup>,

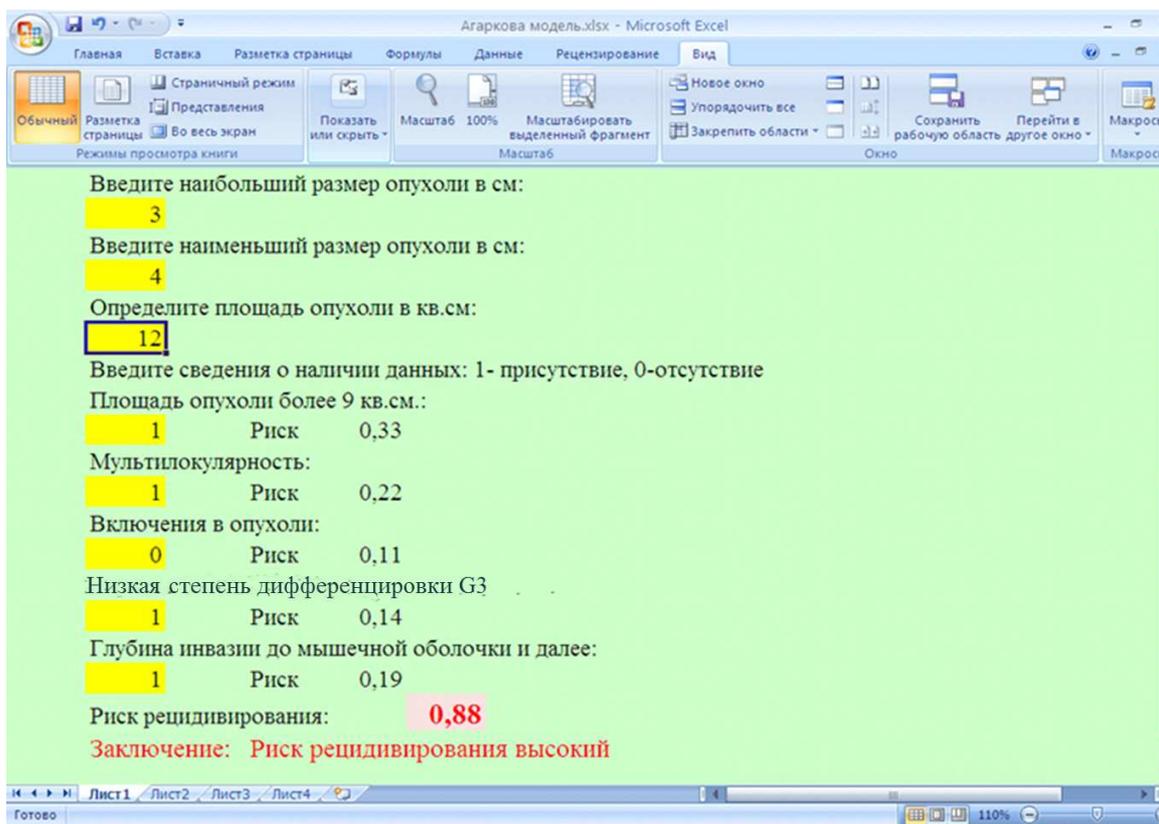
PV(2) – прогностическая ценность множественности опухолевых узлов,

PV(3) – прогностическая ценность наличия включений в опухоли,

PV(4) – прогностическая ценность низкой степени дифференцировки клеток опухоли G3,

PV(5) – прогностическая ценность глубины инвазии опухоли до мышечной оболочки и далее.

Автоматизация работы с моделью привела к созданию на основе электронных таблиц Excel специальной программы. На рисунке представлено ее рабочее окно. На первом этапе по наибольшему и наименьшему размеру опухоли, определенному после УЗИ мочевого пузыря, автоматически вычисляется площадь опухоли. Далее в соответствующих ячейках, отмеченных желтым цветом, необходимо ввести сведения о наличии (1 балл) либо отсутствии (0 баллов) пяти факторов риска. Рядом с факторами риска указана величина их прогностической значимости. После введения всех данных автоматически рассчитывается риск рецидивирования при учете всех пяти факторов и формируется качественное заключение о ранжировании риска. Встроенные логические функции в рабочее окно программы помогают качественно оценить риск.



*Рабочее окно программы по определению риска рецидивирования рака мочевого пузыря*

Разработанная программа подтвердила свою эффективность во всех (n 45) клинических наблюдениях.

### **Выводы**

При вероятности рецидивов опухоли 0,7 и более – риск высокий, при колебании вероятности в диапазоне 0,5–0,7 – средний и при снижении вероятности ниже 0,5 – риск низкий.

Используемый ультразвуковой метод позволяет выявить опухоль мочевого пузыря и по параметрам первичной опухоли по разработанной модели определить риск возможного рецидивирования. Чувствительность ультразвукового метода в выявлении рака мочевого пузыря составила 93 %.

Выявление высокого риска развития рецидива опухоли у больных с опухолью мочевого пузыря по разработанной программе позволяет выбрать более активную тактику лечения и послеоперационного наблюдения у данных пациентов.

### **Список литературы**

1. Агаркова Е. И. Оптимизация ультразвукового исследования у больных с опухолевым поражением почек и мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2012. – 3–22 с.

2. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. – М.: ФОРУМ, 2008. – 464 с.
3. Гайятт Г., Ренни Д. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 382 с.
4. Кит О. И., Леонов М. Г., Шелякина Т. В. Совершенствование цитологической диагностики рака мочевого пузыря // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10. – С.233-235.
5. Максимова Н. А., Агаркова Е. И. Возможности ультразвукового исследования мочевого пузыря у онкоурологических больных // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т.12. – № 4. – С. 140-142.
6. Максимова Н. А., Ильченко М. Г. Ультразвуковая диагностика новообразований мочевого пузыря // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5. – С. 106.
7. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. – 512 с.
8. Ploeg M., Aben K. K., Kiemeney L. A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // World J Urol 2009; 27(3): 93-289.