

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER DURING ADJUVANT INTRAVESICAL TREATMENT**

**Kostyev F.I.,**

*MD, DSci (Med), Professor, Head of Department of urology and nephrology, Odessa National Medical University, 2 Valihovskiy Ln., 65082, Odessa, Ukraine*

**Sokolov V.N.,**

*MD, DSci (Med), Professor, Head of the Department of radiation diagnostic, therapy and oncology, Odessa National Medical University, 2 Valihovskiy Ln., 65082, Odessa, Ukraine*

**Bondar O.V.,**

*MD, DSci (Med), Associate Professor, Head of oncology course, Odessa National Medical University, 2 Valihovskiy Ln., 65082, Odessa, Ukraine*

**Chystiakov R.S.**

*Assistant Professor of the Department of radiation diagnostic, therapy and oncology, Odessa National Medical University, 2 Valihovskiy Ln., 65082, Odessa, Ukraine.*

DOI: [10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37](https://doi.org/10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37)

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ПОЛУЧАЮЩИХ АДЪЮВАНТУЮ ВНУТРИПУЗЫРНУЮ ТЕРАПИЮ**

**Костев Ф.И.,**

*Заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой урологии и нефрологии, Одесский национальный медицинский университет, Валиховский переулок, 2, Одесса 65000, Украина.*

**Соколов В.Н.,**

*Заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, терапии и онкологии, Одесский национальный медицинский университет, Валиховский переулок, 2, Одесса 65000, Украина.*

**Бондарь А.В.,**

*доктор медицинских наук, доцент, заведующий курсом онкологии, Одесский национальный медицинский университет, Валиховский переулок, 2, Одесса 65000, Украина.  
<http://orcid.org/0000-0001-8746-1878>*

**Чистяков Р.С.**

*ассистент кафедры лучевой диагностики, терапии и онкологии, Одесский национальный медицинский университет, Валиховский переулок, 2, Одесса 65000, Украина.*

**Abstract**

**Objective.** To compare the indicators of quality of life in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer during adjuvant intravesical hyperthermic chemotherapy and BCG vaccine therapy.

**Materials and methods.** Depending on the type of treatment, patients were divided into 2 groups. The 1st group included patients who received adjuvant therapy with BCG vaccine (BCG therapy group; n = 44), the 2nd group - patients (HIVEC therapy group; n = 41), who underwent intravesical chemotherapy using a device for local hyperthermia Combat BRS HIVEC.

**Results.** According to the EORTC QLQ-30 questionnaire, results were obtained that confirm the better quality of life of patients in the HIVEC therapy group, especially in terms of physical condition, level of social adaptation of patients, and indicators of intoxication. According to the FACT-BL questionnaire, the best results were obtained in the group of HIVEC therapy in terms of social and functional well-being, quality of urination and according to the scale "BladderCancer".

**Conclusions.** A higher quality of life was found among patients receiving intravesical hyperthermic chemotherapy. The lower standard of living in patients with BCG therapy is associated with a large number of side effects and, accordingly, with a higher level of toxicity of BCG therapy.

**Аннотация**

**Цель.** Сравнить показатели качества жизни пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска при проведении адъювантной внутрипузырной гипертермической химиотерапии и терапии вакциной БЦЖ.

**Материалы и методы.** В зависимости от вида лечения, пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, которым адъювантная терапия проводилась с помощью вакцины БЦЖ (группа БЦЖ терапии n = 44), во вторую группу - пациенты (группа HIVEC терапии n = 41), которым внутрипузырная химиотерапия проводилась с помощью аппарата для локальной гипертермии Combat BRS HIVEC.

**Результаты.** После анализа данных, полученных при опросе пациентов с помощью анкеты EORTC QLQ-30, были получены результаты, подтверждающие лучший уровень качества жизни у пациентов получавших гипертермическую химиотерапию, особенно по физическому состоянию, по уровню социальной адаптации пациентов, по показателям интоксикации. По данным анализа анкеты FACT-BL у пациентов группы NIVEC терапии были получены лучшие результаты по показателям социального и функционального благополучия, качества мочеиспускания и по данным шкалы «Рак мочевого пузыря».

**Выводы.** Более высокий уровень качества жизни был выявлен у пациентов, получавших курс внутрипузырной гипертермической химиотерапии. Более низкий уровень жизни у пациентов группы БЦЖ терапии связан с большим числом побочных эффектов и, соответственно, с более высоким уровнем токсичности БЦЖ терапии.

**Keywords:** Non-muscle-invasive bladder cancer, intravesical hyperthermic chemotherapy, BCG therapy.

**Ключевые слова:** Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, внутрипузырная гипертермическая химиотерапия, БЦЖ терапия.

**Актуальность:** Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 стандартным методом адьювантного лечения пациентов мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) средней и высокой групп риска согласно классификации EORTC, является внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ [1]. Достаточно большое количество исследований показали превосходство БЦЖ над проведением внутрипузырной химиотерапии (ВПХТ), в частности данные пятиметаанализов подтвердили, что применение БЦЖ после трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР) превосходит только ТУР или ТУР + внутрипузырную химиотерапию для предотвращения рецидива МНРМП (уровень доказательности 1a) [2, 3,4].

Так, P. U. Malmström с коллегами в метаанализе 9 рандомизированных клинических исследований, включавшем в себя 2820 пациентов, сравнивали эффективность БЦЖ-терапии и внутрипузырной химиотерапии Митомицином-С. В исследованиях, в которых пациенты получали терапию вакциной БЦЖ в основном и поддерживающем режимах, было продемонстрировано снижение риска рецидивов на 32% по сравнению с Митомицином-С [5]. Однако, большее количество побочных эффектов лечения и проявление токсичности вакцины БЦЖ по сравнению с ВПХТ (уровень доказательности 1a), сохраняют актуальность метода ВПХТ и заставляют искать пути повышения его онкологической эффективности [6].

Одной из таких методик, повышающей проницаемость стенки мочевого пузыря для химиопрепаратов, является проведение внутрипузырной химиотерапии с помощью локальной гипертермии, которая достигается за счет постоянного аппаратного нагрева водного раствора Митомицина-С до 43-44 градусов Цельсия (Hyperthermic intra vesical chemotherapy - NIVEC) [7,8,9].

**Цель:** сравнительная оценка качества жизни пациентов мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска при проведении адьювантной внутрипузырной гипертермической химиотерапии и терапии вакциной БЦЖ.

**Материалы и методы:** В обследование вошли 85 пациентов МНРМП высокого риска, которые получали амбулаторном режиме адьювантную внутрипузырную терапию на базе Университетской клиники ОНМедУ в период с 2013 по 2019 г.

Все исследования проводились в соответствии с Конвенцией Совета Европы «О защите прав человека и человеческого достоинства в связи с использованием достижений биологии и медицины (ETS №164)» от 04.04.1997 г., и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) (протокол No117A заседания Комиссии по биоэтике Одесского национального медицинского университета от 12.05.2017 г.). Перед включением пациентов в протокол исследования были получены их личные письменные добровольные согласия на участие в исследовании и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

В зависимости от вида лечения, пациенты были поделены на 2 группы. В 1-ю группу (сравнения) вошли пациенты, которым адьювантная терапия после ТУР проводилась с помощью вакцины БЦЖ (группа BCG терапии; n = 44), во 2-ю группу (исследуемую) — пациенты (группа NIVEC терапии; n = 41), которым внутрипузырная химиотерапия проводилась с помощью аппарата для локальной гипертермии Combat BRS NIVEC.

Протокол лечения пациентов группы БЦЖ включал в себя инстилляцию раствора вакцины БЦЖ, температура которого 20-21°C, один раз в неделю в пустой мочевой пузырь одноразовым уретральным катетером. Пациент должен был выдерживать время экспозиции 1 час до акта мочеиспускания. Основным курсом лечения составлял 6 недельных процедур.

Протокол лечения пациентов 2ой группы составлял шестинедельный курс инстилляций Митомицина – С в дозе 40 мг. с постоянной температурой 43-44 °С на протяжении 60 минут один раз в неделю с помощью системы Combat BRS NIVEC.

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Сравнительный анализ исследуемых параметров в группе сравнения проводили по методике «Хи-квадрат».

**Характеристика групп сравнения согласно стратификации EORTC.**

Параметр	Группа BCG n(%)	Группа HIVEC n(%)	P value
Пол			
Мужской	36 (81,8)	8 (18,2)	0,48
Женский	31 (75,6)	10 (24,4)	
Возраст	66,39 ±10,99 (95%ДИ:63,18-69,45)	67,15 ±11,38(95%ДИ:63,61-70,66)	0,75
Первичные	37 (84)	27 (66)	0,051
Рецидивные	7 (16)	14 (34)	
Ta	4 (9,1)	3 (7,3)	0,76
T1	40 (91)	38 (92,7)	
Кол-во опухолей			
Одна	21 (47,7)	23 (56)	0,44
2-7	23 (52,3)	18 (44)	
Диаметр опухолей			
<3	22(50)	20 (48,6)	0,91
≥3	22 (50)	21 (51,2)	
CIS	10 (22,7)	8 (19,5)	0,72
G1	4 (9)	2 (5)	0,26
G2	24 (54,5)	17 (41,5)	
G3	16 (36,4)	22 (53,7)	

Максимальное количество сопутствующих патологий со стороны различных органов и систем было отмечено в 1-й группе — 256 %; во 2-й группе — 291 % (в связи с наличием у 1 пациента нескольких сопутствующих заболеваний общая сумма составила более 100 %). В основном преобладали патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (в 1-й группе — 173 % соответственно, во 2-й группе — 168%). Среднее количество циклов лечения в группе BCG терапии составило  $5,02 \pm 1,4$  (95%ДИ: 5,59-5,93), в группе HIVEC терапии  $5,78 \pm 0,57$  (95%ДИ: 5,24-5,88) ( $p=0,041$ ).

Исследование качества жизни больных проводилось при помощи 2 опросников, наиболее полно отвечающих требованиям оценки качества жизни онкологических больных. Первый — современная версия опросника Европейской организации по изучению лечению рака EORTC QLQ-30 (v. 3) (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer), официально утвержденная Группой изучения качества жизни EORTC и разрешенная для применения в научных исследованиях [10,11].

Второй опросник — FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) с модулем BL (шкала функциональной оценки лечения РМП; версия 4). Опросник имеет дополнительные вопросы по проблемам мочевого выделения и удержания мочи, функции кишечника, сексуальной функции [12,13,14].

Все 85 больных, участвующих в исследовании, отвечали на вопросы обеих анкет перед каждым циклом введения лекарственного вещества. Анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки данных с использованием программного обеспечения SPSS v. 26 с установленными пакетами обработки опросников QLQ и FACT-BL. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики, с использованием U-критерия Манна-Уитни и теста Вилкоксона. Также полученные данные представлены в виде медианы, 95% доверительный интервал которой оценивался с использованием моделей случайных и фиксированных эффектов.

#### **Результаты и обсуждения:**

##### **Опросник EORTC QLQ-30**

Согласно проведенному исследованию по качеству жизни пациентов с мышечно-неинвазивным РМП высокого риска, получающих адъювантную внутрипузырную терапию, по опроснику EORTC QLQ-30 получены результаты, подтверждающие выше уровень общего качества жизни пациентов при проведении внутрипузырной гипертермической химиотерапии Митомидином-С, особенно по физическому состоянию, по адаптации пациентов в обществе (ролевая и социальные шкалы), по показателям интоксикации — симптомам усталости, тошноты/рвоты, болевого синдрома, потери аппетита, диареи, а также в отношении денежных затрат (табл. 2).

Таблица 2

Шкала опросника*	Группа BCG n(%)	Группа HIVES n(%)	P value
	Мода   Медиана шкал, %		
Физическая функция (ФФ)	100   80 (95%ДИ: 73 – 87)	100   87 (95%ДИ: 80 – 93)	,001
Ролевая функция (РФ)	83   67 (95%ДИ: 50 – 83)	83   83 (95%ДИ: 83 – 92)	,000
Когнитивная функция (КФ)	100   83 (95%ДИ: 67 – 100)	100   83 (95%ДИ: 83 – 100)	,086
Эмоциональная функция (ЭФ)	92   92 (95%ДИ: 75 – 92)	92   92 (95%ДИ: 83 – 92)	,549
Социальная функция (СФ)	83   67 (95%ДИ: 67 – 83)	83   83 (95%ДИ: 80 – 83)	,000
<b>Шкалы симптоматики **</b>			
Усталость	44   44 (95%ДИ: 44 – 44)	33   33 (95%ДИ: 22 – 33)	,000
Тошнота/рвота	17   33 (95%ДИ: 83 – 85)	0   0 (95%ДИ: 0 – 0)	,000
Боль	17   33 (95%ДИ: 83 – 100)	0   0 (95%ДИ: 0 – 17)	,000
Диспноэ	0   33 (95%ДИ: 0 – 33)	0   0 (95%ДИ: 0 – 33)	,338
Бессонница	0   0 (95%ДИ: 0 – 0)	0   0 (95%ДИ: 0 – 0)	,182
Потеря аппетита	33   33 (95%ДИ: 33 – 33)	0   0 (95%ДИ: 0 – 33)	,000
Запор	0   0 (95%ДИ: 0 – 0)	0   0 (95%ДИ: 0 – 33)	,459
Диарея	33   33 (95%ДИ: 33 – 33)	0   0 (95%ДИ: 0 – 0)	,000
Финансы	67   67 (95%ДИ: 67 – 83)	33   33 (95%ДИ: 22 – 33)	,000
Общее качество жизни	67   67 (95%ДИ: 80 – 83)	83   67 (95%ДИ: 50 – 83)	,009

\* Высокие баллы по основным шкалам отражают более высокие показатели качества жизни.

\*\* Высокие баллы по шкалам симптоматики отражают более низкие показатели.

При сравнении медианных показателей по физической и ролевой шкалам данные пациентов по группе BCG терапии хуже группы HIVES терапии, при детальном разборе параметров, несмотря на

одинаковые моды баллов ответов по шкале ролевая функция, медианы ответов статистически различаются (рис. 1,2).

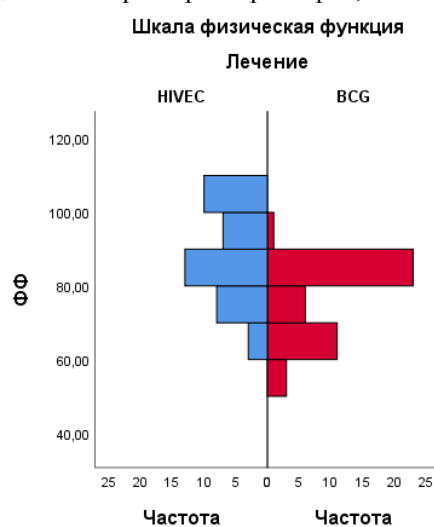


Рис. 1

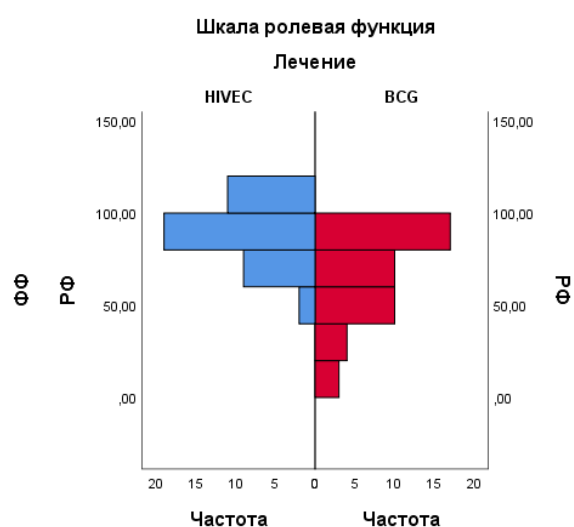


Рис. 2

По эмоциональной шкале медианы наблюдения равны в обеих группах, но детальная оценка всех отклонений показала, что во 2-й группе имеются пациенты с менее выраженными отклонениями в эмоциональной сфере (рис. 3). При оценке общей шкалы «Качество жизни» показатели по медиане в 2 группах равны, но данная шкала не является интегральной, поэтому при интерпретации данных

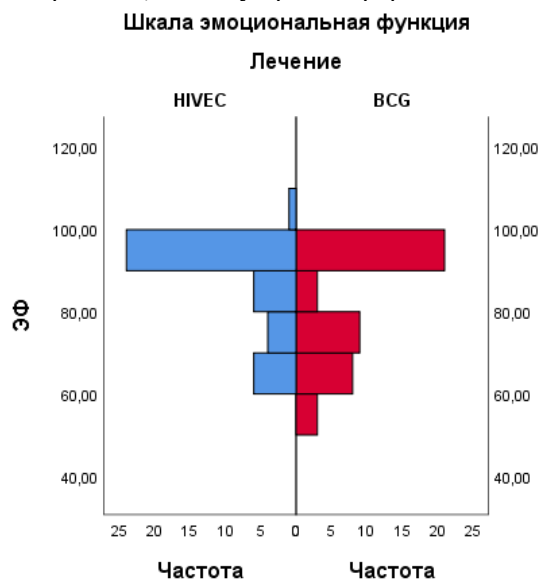


Рис. 3

необходимо оценивать дополнительные параметры этой шкалы, а также учитывать показатели, полученные по всем шкалам опросника.

Таким образом, у пациентов, получавших внутрипузырную гипертермическую химиотерапию, отмечен более высокий уровень качества жизни по сравнению с данными пациентов группы BCG терапии (см. рис. 4).

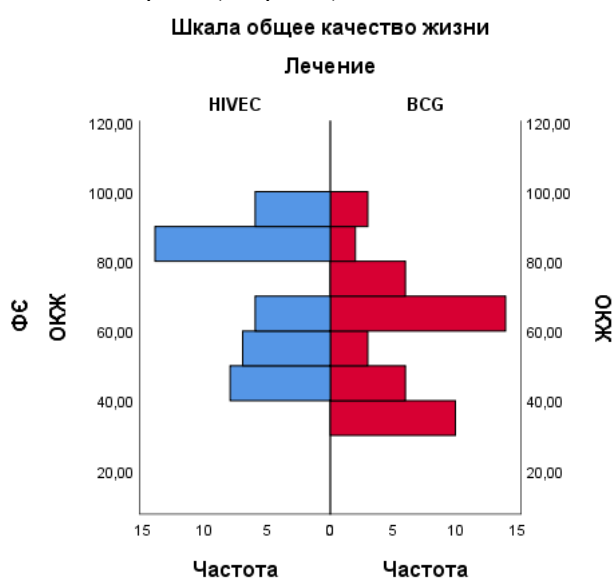


Рис. 4

По симптоматической шкалам «Усталость», «Тошнота», «Боль» и «Потеря аппетита» разброс показателей в худшую сторону выше среди пациентов 1-й группы, что говорит о более выраженных симптомах интоксикации у пациентов, получавших внутрипузырную BCG терапию. По познавательной шкале, по симптомам одышки, нарушения сна, запора не выявлено статистически значимых отличий среди пациентов 2 групп.

#### Опросник FACT-BL

По данным анализа состояния пациентов с применением анкеты FACT-BL был подтвержден лучший уровень качества жизни у пациентов, получавших внутрипузырную гипертермическую химиотерапию в адъювантом режиме, особенно по

показателям социального и функционального благополучия (вопросы касались работы по дому), а также по качеству мочеиспускания и по данным специальной подшкалы, разработанной для пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря (табл. 4).

При сравнительном анализе параметров физического состояния, функционирования желудочно-кишечного тракта (по симптомам диареи, снижения массы тела) медианы во 1-й и 2-й группах равны, но при детальном анализе шкал максимальные отклонения в сторону худших показателей выявлены среди пациентов группы BCG терапии.

По шкале эмоционального благополучия не выявлено статистически значимых различий между группами.

Таблица 4.

Шкала опросника	Группа BCG	Группа HIVEC	P value
	n	n	
Медиана шкал, баллы			
Физическое состояние (ФС)	23   21 (95%ДИ: 22 – 28)	27   26 (95%ДИ: 24 – 28)	,001
Социальное состояние (СС)	22   21 (95%ДИ: 17 – 24)	28   24 (95%ДИ: 19 – 28)	,011
Эмоциональное состояние (ЭС)	22   20 (95%ДИ: 18 – 24)	21   20 (95%ДИ: 18 – 24)	,486
Функциональное состояние (ФФ)	17   16 (95%ДИ: 11 – 22)	19   18 (95%ДИ: 15 – 27)	,549
Подшкалы FACT-BL			
«Мочеиспускание»	7   6 (95%ДИ: 5 – 10)	9   9 (95%ДИ: 8 – 12)	,009
«Снижение массы тела»	3   5 (95%ДИ: 3 – 6)	4   6 (95%ДИ: 4 – 8)	,338
«Рак мочевого пузыря»	30   27 (95%ДИ: 28 – 32)	36   34 (95%ДИ: 30 – 40)	,026
«Общий индекс FACT-BL»	102   96 (95%ДИ: 91–116)	127   123 (95%ДИ: 111–129)	,005

**Выводы**

• По данным опросников EORTC QLQ-30, FACT-BL более высокий уровень качества жизни выявлен среди пациентов 2-й группы (получавших курс внутривезикулярной адьювантной терапии в режиме гипертермической химиотерапии). Более низкий уровень жизни подтвержден у пациентов, получавших курс адьювантной терапии с помощью вакцины BCG (1-я группа), что связано с большим числом побочных эффектов, соответственно, с более высоким уровнем токсичности BCG терапии.

• Возможность перенести полный лечебный цикл адьювантной терапии без потери качества жизни является одним из критериев эффективности лечения больных. При выборе метода адьювантной терапии при мышечно-неинвазивном РМП следует руководствоваться не только онкологической эффективностью, но и переносимостью лекарственной схемы, особенно у возрастных пациентов с сопутствующей патологией.

**References**

1. Babjuk M, Burger M, Comperat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma in situ) - 2019 update. *EurUrol*, 2019 Nov; 76(5): 639-57. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.016
2. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001 Dec; 88(3): 209-16. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
3. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006 Jun; 67(6): 1216-23. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.014
4. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004 Feb; 93(4): 485-90. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x
5. Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle-invasive bladder cancer. *EurUrol*, 2009 Apr; 56(2): 247-56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038
6. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003 Jan; 169(1): 90-5. doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3
7. Tan WP, Chang A, Brousell SC, Grimberg DC, Fantony JJ, Longo TA, et al. Safety and efficacy of intravesical chemotherapy and hyperthermia in the bladder: results of a porcine study. *International Journal of Hyperthermia*, 2020 Jul; 37(1): 854-60. doi: 10.1080/02656736.2020.1780328
8. Bello AP, Villacampa F, Goizueta JD, Tios E, Rimington P, Castillo J, et al. Chemohyperthermia with Mitomycin C and COMBAT System a new alternative to BCG in high-risk non-muscle invasive bladder cancer? *The Journal of Urology*, 2018 Apr; 199(4S):e1119. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.2757
9. Jong J, Hendricksen K, Rosier M, Boormans J, Mostafid H. Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*, 2018 Apr; 199(4S): e1234-e1235. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.3007
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst*, 1993 Mar; 85(5):365-75. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
11. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Sullivan M. EORTC QLQ-C30 scoring manual. EORTC Study Group on Quality of Life, Brussels, 1995. P. 50.
12. Coast J, Peters TJ, Richards SH, Gunnell DJ. Use of the EuroQOL among elderly acute care patients. *Qual Life Res*, 1998 Jan; 7(1): 1-10. doi: 10.1023/a:1008857203434
13. Frei E. 3rd. Randomized clinical trials and other approaches in clinical research. *Cancer*, 1994 Nov; 74 (9 suppl):2610-3. doi: 10.1002/1097-0142(19941101)74:9+<2610::aid-cncr2820741804>3.0.co;2-c
14. Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, Velde GP, Muller MJ, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol*, 1996 Apr; 14(4):1077-84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.4.1077