

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра госпитальной хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии

д.м.н., проф. Петр Казимирович Яблонский

(подпись)

« » _____ 2016 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИСТЭКТОМИЙ И
ОРГАНосохраняющих операций при мышечно-
инвазивном раке мочевого пузыря**

Выполнил студент 605 группы

Дмитрий Александрович Журавский

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Андрей Игоревич Горелов

Санкт-Петербург

2016 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	6
Актуальность исследования	6
Цель исследования	10
Задачи исследования	10
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология	11
1.2. Этиология рака мочевого пузыря	12
1.3. Патогенез рака мочевого пузыря.....	13
1.3.1. Молекулярные механизмы канцерогенеза	13
1.3.2. Цитогенетика	13
1.3.2.1. Генетические и эпигенетические изменения уротелиальной карциномы.....	14
1.3.3. Особенности роста и метастазирования	15
1.4. Классификация.....	16
1.4.1. Клиническая TNM классификация рака мочевого пузыря (2009)....	17
1.4.2. Гистопатологическая градация ВОЗ (1973).....	18
1.4.3. Гистопатологическая градация ВОЗ (2004).....	18
1.4.4. Классификация CIS.....	19
1.5. Лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	20
1.5.1. Радикальная цистэктомия.....	20
1.5.1.1. Техника выполнения стандартной радикальной цистэктомии....	22
1.5.1.2. Техника радикальной цистэктомии у мужчин	23
1.5.1.3. Техника радикальной цистэктомии у женщин	26
1.5.1.4. Осложнения радикальной цистэктомии.....	28
1.5.2. Методы деривации мочи	28
1.5.3. Прогноз после радикальной цистэктомии	29
1.6. Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	30
1.6.1. Трансвезикальная резекция мочевого пузыря	31
1.6.2. Трансуретральная резекция мочевого пузыря	32
1.6.3. Тримодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	36

1.6.4. Применение неoadъювантной терапии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	43
1.6.5. Заключение	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	46
2.1. Характеристика пациентов	46
2.1.1. Характеристика пациентов основной группы	47
2.1.2. Характеристика пациентов контрольной группы	50
2.2. Лечение больных раком мочевого пузыря T2N0M0	52
2.2.1. Лечение пациентов основной группы	52
2.2.2. Лечение пациентов контрольной группы	53
2.3. Методы статистической обработки данных	55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	57
3.1. Результаты органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря T2N0M0.....	57
3.2. Результаты радикальной цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря T2N0M0.....	67
3.2.1. Осложнения цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0.....	67
3.2.2. Выживаемость после цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0.....	68
3.3. Сравнительный анализ результатов органосохраняющего лечения и цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0.....	73
3.3.1. Сравнительный анализ выживаемости после органосохраняющего лечения и цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0.....	73
Заключение.....	78
Выводы.....	79

Практическая значимость.....	80
Список литературы.....	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМП – верхние мочевые пути

ИЦП - илеоцистопластика

ЛУ – лимфоузел, лимфоузлы

ЛТ – лучевая терапия

МП – мочевой пузырь

МИРМП, MIBC- мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МНИРМП, NMIBC – неинвазивный рак мочевого пузыря

ОВ – общая выживаемость, overall survival

РМП – Рак мочевого пузыря

РЦ – радикальная цистэктомия

ТУР – трансуретральная резекция

УКК – уротелиально-клеточная карцинома

ЧПНС – чрескожная пункционная нефростомия

ХТ - химиотерапия

CIS – carcinoma in situ

CR – complete response, полный клинический ответ

DSS – disease specific survival, онкоспецифическая выживаемость

OS – overall survival, общая выживаемость

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

По распространенности, рак мочевого пузыря (РМП) занимает девятую позицию в мире в структуре онкологической заболеваемости, ежегодно регистрируется более 330000 новых случаев заболевания, каждый год от РМП погибает более 130000 человек, что составляет 2,1% всех случаев смерти от рака [12]. РМП занимает второе место среди онкоурологических заболеваний и третье по смертности. Заболеваемость

РМП постоянно растёт. За последние 10 лет прирост больных РМП в России составил 58,6% [12]. В России в 2013 году зарегистрировано 11113 новых случая РМП среди мужчин и 3214 среди женщин [4]. В 2008 году в Европе было выявлено 110500 новых случаев РМП, что привело к 38 000 случаям смерти от рака [62], в США заболеваемость РМП составляет примерно 70500 новых случаев в год. Этому заболеванию более подвержены мужчины (3,8:1,0) [6]. В Европейском Союзе большее число больных раком мочевого пузыря зарегистрировано в Бельгии (31 мужчина и 4,3 женщины на 100 000 населения), меньше всего больных в Финляндии: 18,1 мужчин и 6,2 женщины на 100 000 населения [Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49: 1374.]. В большинстве случаев РМП выявляется у пациентов старше 50 лет, при этом около 70% заболевших — мужчины [8].

При первичной диагностике в 70% случаев выявляется неинвазивный рак мочевого пузыря (МНИРМП), мышечно-инвазивный в 30% (МИРМП) [61]. В среднем, каждый третий пациент с МИРМП имеет не диагностированные отдаленные метастазы [84]. РМП редко диагностируется у лиц моложе 40 лет. Таким образом, сопутствующие заболевания являются провоцирующим фактором в развитии РМП.

На долю инвазивного рака мочевого пузыря, который характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, приходится до 60 % новообразований этой локализации, лечение данной категории больных остается одной из наиболее сложных и нерешенных задач онкоурологии. Это касается, прежде всего, выбора объема оперативного вмешательства. По данным Клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря, утвержденных на Заседании правления Ассоциации онкологов России в 2014 году, радикальная цистэктомия рекомендована как основной метод лечения при раке

мочевого пузыря T2–4aN0M0. Выполнение отсроченной (более 3 мес.) цистэктомии ухудшает отдаленные результаты [3].

По данным рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN, версия 2, 2015 (рис.1), при отсутствии метастазов в региональные лимфоузлы (N) у пациентов с T2 в качестве первичной терапии предлагается несколько опций, в том числе и варианты органосохраняющего лечения с помощью максимальной ТУР с последующей химиолучевой терапией либо только ТУР у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (категория 2B).

По данным рекомендаций Европейской ассоциации онкологов , ESMO: European Society for Medical Oncology, 2014, органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака может быть рассмотрено, как альтернатива радикальной цистэктомии либо как паллиативная операция. Современные протоколы предусматривают выполнение максимальной ТУР или ТУР и ЛТ или ТУР и ХТ, предпочтение должно отдаваться выполнению тримодальной терапии: ТУР+ЛТ и ХТ.

В современной литературе имеются противоречивые данные об эффективности разных видов лечения рака мочевого пузыря, до сих пор не выработана единая схема лечения (А.Ф. Джабаров, 1997; L.A. Kachnic, 1997; О.Г. Тоначева, 1998). Вместе с тем существует значительное количество публикаций о возможности проведения органосохраняющего лечения, результаты которого в определённых группах пациентов не уступают таковым после удаления органа [6,16,20].

В последние годы изменение отношения к вопросам качества жизни определяет резкое повышение интереса к органосохраняющему лечению инфильтративных опухолей [6,8,9,11,1]. Целью многочисленных исследований является выделение группы больных инвазивным раком мочевого пузыря, которые могут быть излечены без применения цистэктомии, с сохранением функционирующего мочевого пузыря и сексуальной функции, без риска снижения выживаемости [7,8,10,15].

Стандартная РЦ у мужчин подразумевает удаление мочевого пузыря с прилежащей висцеральной брюшиной и паравезикальной жировой клетчаткой, а также предстательной железы, семенных пузырьков, урахуса и проведение регионарной лимфодиссекции. Однако большой объём и травматичность операции, отягощённость и истощённость пациентов, инвалидизация и социальная дезадаптация, а также высокий процент летальности в первые 5 лет после операции (20–50%) ограничивают применение цистэктомии [9,15]. Кроме того, у больных после РЦ могут возникать проблемы с удержанием мочи в дневное и ночное время, хроническая задержка мочи, так называемая гиперконтиненция. РЦ оказывает существенное влияние на сексуальную функцию.

Органосохраняющее лечение имеет ряд преимуществ перед органосохраняющим: отсутствие громоздкости в проведении хирургического вмешательства, снижение материальных затрат, сохраняется половая функция, уменьшается опасность нарушения функций почек, обеспечивается хорошее качество жизни. В связи с этим, а также с динамичным развитием химиолучевой терапии, которая позволяет снизить частоту рецидивов, всё больше специалистов склоняются к возможности выполнения органосохраняющих операций при МИРМП [18].

Одним из современных видов органосохраняющего лечения является тримодальная терапия, состоящая из максимальной ТУР мочевого пузыря с последующим курсом лучевой терапии и химиотерапии. Ранний контроль

обеспечивается выполнением цистоскопии (каждые 3 месяца в течение первого года) и повторной биопсии. Пациентам с полным клиническим ответом продолжают радиолучевую и химиотерапию, лицам без ответа выполняют радикальную цистэктомию.

Результаты, основанные на данных 5- и 10-летней выживаемости, лечения МИРМП с помощью тримодальной терапии, сопоставимы с результатами после радикальной цистэктомии. Так, 5-летняя выживаемость при использовании тримодальной терапии варьировала от 50 до 67%, 75% пациентов сохранили свой мочевой пузырь. Такой подход требует тесной координации между разными специалистами: урологами, радиологами и онкологами [59].

О.Б. Карякин провёл сравнительную оценку результатов лечения больных инвазивным РМП, согласно которым выживаемость после цистэктомии в стадии T2 составила 63-70%, T3-4a 19-53%, в то время как после органосохраняющего лечения составила в стадии T2 - 62%, в стадии T3-4a — 47%. Частота рецидивов составила 10–15% после цистэктомии и 5–7% после органосохраняющего лечения.[5]

Таким образом, комбинированное органосохраняющее лечение у больных инвазивным раком мочевого пузыря может служить альтернативой радикальной цистэктомии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря T2N0M0 путем определения показаний к проведению органосохраняющего лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. На основании результатов 1-, 5-летней общей и скорректированной выживаемости, сравнить эффективность органосохраняющего

- лечения (ТУР опухоли) и цистэктомий у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря T2a-T2bN0M0.
2. Выработать показания к проведению органосохраняющих операций, определить факторы, влияющие на выбор метода лечения МИРМП (ТУР или РЦ).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Всего в России в 2013 году отмечено 14327 впервые выявленных заболеваний РМП, среди них 11113 мужчин и 3214 женщин. Абсолютное число впервые в жизни установленных

диагнозов РМП у мужчин в России выросло с 9937 в 2003 году до 11113 в 2013 г.; у женщин этот показатель изменился с 2546 в 2003 году до 3214 в 2013 г. Заболеваемость РМП в России в 2013 г. составила 9,98 на 100 000 населения; по сравнению с 2003 г. она увеличилась на 15,86%. Общемировой показатель заболеваемости РМП составил 5,8 на 100 000 населения, прирост за 10 лет составил 7,72%. Мужчины заболевали в 4,5 раза чаще, чем женщины. В 2013 РМП занимал 17 строчку, на его долю приходилось 2,7% среди лиц обоего пола [4]. В структуре онкологической заболеваемости мужского пола в 2013 году на долю РМП приходилось 4,5%. Средний возраст заболевших в 2003 году составил 66,9 лет, в 2013 – 67, разность среднего возраста заболевших мужчин и женщин составила 2,6 лет (женщины заболевали в более позднем возрасте). В Санкт-Петербурге в 2013 году зарегистрировано 576 впервые выявленных случаев РМП, в Москве этот показатель составил 1076 случаев [4].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Этиология рака мочевого пузыря неизвестна. Однако выявлен ряд факторов, способствующих развитию данного заболевания. Частота появления рака мочевого пузыря ниже у представителей негроидной расы [54]. Доказано значительное увеличение риска появления рака мочевого пузыря у лиц, длительное время контактирующих с вторичными ароматическими аминами, полициклическими ароматическими углеводородами. Установлено, что курильщики болеют раком мочевого пузыря в 2-3 раза чаще, чем некурящие [66].

Шистосомоз приводит к значительному увеличению заболеваемости раком мочевого пузыря [33]. Чешуеклеточная карцинома составляет около 3-7% в США, но 75% в Египте, где часто ассоциирована с инфицированием *Schistosoma haematobium*. [63] Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer) отнесло *Schistosoma haematobium* в Группу №1 канцерогенов. Ряд авторов отмечает корреляцию между вероятностью заболеть раком мочевого пузыря и наличием инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, а также уростаза [26].

Установлено, что применение фенацетин-содержащих анальгетиков и циклофосфида приводят к возрастанию риска возникновения опухоли [35,75]. Отмечено увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря, в популяции, подвергнутой воздействию ионизирующего облучения [25].

Риск развития данного новообразования снижен у лиц, использующих при приготовлении пищи растительные масла и маргарин, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, а также потребляющих большое количество бета-каротина, калия, витамина С. Отмечена тенденция к повышению заболеваемости раком мочевого пузыря при увеличении содержания в рационе белка и поваренной соли [72].

1.3. ПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Под действием канцерогенов в эпителии мочевого пузыря нарушаются механизмы контроля клеточного цикла, происходит повреждение структуры генов-супрессоров опухоли, индукция онкогенов и усиление экспрессии генов, кодирующих образование факторов роста или рецепторов к ним.

1.3.1. Молекулярные механизмы канцерогенеза

Понимание молекулярных механизмов повреждения клеток, вовлеченных в патогенез развития рака мочевого пузыря, необходимо для

разработки современных методов лечения, в т.ч. таргетной терапии с целью повышения выживаемости этих пациентов.

1.3.1.1. Цитогенетика

Ранние цитогенетические анализы легли в основу определения генов, включенных в развитие рака мочевого пузыря. Одной из причин развития рака мочевого пузыря является потеря части либо целой 9 хромосомы. Эта поломка является причиной РМП почти в 50% случаев. Другие цитогенетические изменения находятся в прямой зависимости от стадии и степени дифференцировки. Например, низкодифференцированная неинвазивная опухоль имеет несколько типичных цитогенетических повреждений. Потеря хромосомы Y является второй по частоте причиной развития неинвазивного РМП низкой степени дифференцировки. С другой стороны, инвазивная опухоль имеет большое число структурных хромосомных изменений. Самыми значимыми цитогенетическими повреждениями в инвазивной опухоли являются потери участков хромосом 2q, 5q, 8p, 9p, 9q, 10q, 11p, 18q и хромосомы Y.

1.3.1.2. Генетические и эпигенетические изменения уротелиальной карциномы

Rb ген, локализованный в 14q 13 хромосомы (13q14), ответственен за продукцию ядерного фосфопротеина (pRb). pRb играет важную роль в регуляции клеточного цикла и синтезе ДНК. Нефосфорилированный активный протеин связывает части транскрипционного фактора E2F. При фосфорилировании, Rb инактивируется с помощью D1-CDK 4/6 комплекса. Однажды инактивировав, Rb высвобождает E2F, который участвует в синтезе ДНК и переходе G1/S. Ингибиторы циклин-зависимых

киназы, такие как p15, p16 кодируются 9p хромосомой и включены в активность Rb, связывая циклин-зависимые киназы 4 и 6, а также ингибируя фосфорилирование Rb. p21 и p27 также ингибируют циклин-зависимые киназы, участвующие в фосфорилировании Rb. Повреждения Rb гена с последующими изменениями цикла были связаны с карциномой *in situ* и инвазивным раком. Было показано, что РМП имеет множество делеций хромосомы 13q. Как снижение, так и повышение экспрессии pRb ассоциировано с возрастанием рецидива и снижением выживаемости, по сравнению с умеренной экспрессией. Частота мышечно-инвазивного рака коррелирует со снижением экспрессии pRb. Повышение экспрессии p21 повышает риск развития агрессивной опухоли. Однако повреждение Rb не ограничено появлением инвазивной опухоли [20].

Фосфопротеин *p53* ингибирует клеточный цикл (переход G1-S) посредством активации киназы p21. Активность p53, в свою очередь, регулируется белком Mdm2 (Mouse double minute 2) с помощью механизма обратной связи, усиливая деградацию p53. Повышенная экспрессия гена Mdm2 сопровождает развитие низкодифференцированной опухоли. Недавние исследования доказали, что комбинация из нарушения экспрессии Rb, p53 и прочих, связанных генов имеет большее прогностическое значение, чем нарушение экспрессии только p53 [20].

Пациенты, подвергшиеся РЦ с повышенной экспрессией p53 демонстрируют меньшую выживаемость, чем пациенты с низкой экспрессией. Как уже отмечалось, циклин-зависимая киназа p21 регулируется с помощью гена p53. Отсутствие экспрессии p21 является независимым предиктором прогрессии РМП [20].

Преыдушие исследования показали, что дикий тип TP53 (tumor protein 53) кодирует функциональный белок p53, который способен восстанавливать поврежденную ДНК после воздействия химиопрепаратов, таких как Цисплатин. Однако мутированный p53 может усиливать

чувствительность опухоли к цисплатину. Это утверждение легло в основу первого мультицентрического клинического исследования, которое исследует возможные молекулярные цели, способные распознавать пациентов с высоким риском прогрессии на основе экспрессии p53 [19].

1.3.2. Особенности роста и метастазирования

Данное заболевание является следствием патологических изменений уротелия и может поражать все области слизистой мочевыводящих путей от чашечно-лоханочной системы почек до уретры. Для рака мочевого пузыря характерно лимфогенное метастазирование. Поражение регионарных лимфоузлов отмечается у 66-75% больных инвазивным и у 5% пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. При carcinoma in situ (CIS) частота лимфогенного метастазирования достигает 20%. В 78% случаев поражаются тазовые лимфатические узлы [67].

Наиболее часто выявляются метастазы в запираательных (74%), наружных подвздошных (65%) и околопузырных (16%) лимфоузлах [68]. Появление отдаленных метастазов отмечается у 50% больных инвазивным раком мочевого пузыря и практически не встречаются при поверхностных опухолях. Наиболее часто поражаются печень (38%), легкие (36%), кости (27%) и надпочечники (21%) [22].

1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ

Разнообразные гистологические паттерны и подтипы клинически важны, т.к. они имеют прогностические различия локального прогрессирования либо метастазирования. Однако онкогенные пути, включенные в развитие рака мочевого пузыря, в большинстве случаев были определены на примере развития уротелиально-клеточной карциномы (УКК). Около 20-30% с УКК имеют мышечно-инвазивный рак.

Повсеместно более 90% случаев рака мочевого пузыря приходится на переходно-клеточную карциному. Оставшиеся 10% включают уротелиальную карциному с различными гистологическими вариантами (чешуеклеточные, железистые, мелкоклеточные), а также аденокарциному, которая составляет 2% от всех случаев первичного рака,

классифицируется по источнику опухоли (мочевой пузырь, урахус, метастатическая форма).

Для того чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, наиболее часто используют TNM-классификацию злокачественных новообразований (от англ. Tumour, Nodes, Metastases —первичная опухоль, ЛУ, отдаленные метастазы). В 2010 г. вступило в силу 7-е издание TNM-классификации [21]. По сравнению с предыдущим изданием (2002) классификация РМП не претерпела существенных изменений.

Опухоли Ta, T1 и Tis (CIS), которые могут быть удалены радикально с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР) и которые ранее назывались поверхностными, предложено называть *мышечнонеинвазивным РМП (МНИРМП)*, а все остальные (T2-T4) – *мышечноинвазивным РМП (МИРМП)* [17].

1.4.1. Клиническая TNM классификация рака мочевого пузыря (2009) [17]

Ta – неинвазивная папиллярная карцинома;

Tis – карцинома *in situ* (плоская опухоль);

T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T2 – опухолевая инвазия мышечного слоя:

T2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина);

T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина);

T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку:

T3a – микроскопически;

T3b – макроскопически (экстравезикальный конгломерат);

T4 – опухолевая инвазия любого из перечисленных органов: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка;

T4a – распространение опухоли на предстательную железу или матку, или влагалище

T4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки;

N – регионарные лимфатические узлы:

Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле (внутренние подвздошные, obturatorные, наружные подвздошные, пресакральные);

N2 – множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренние подвздошные, obturatorные, наружные подвздошные, пресакральные);

N3 – метастазы в общих подвздошных лимфатических узлах;

M – отдаленные метастазы:

Mx – отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы.

1.4.2. Гистопатологическая градация ВОЗ (1973 г.) [17]

Уротелиальная папиллома:

G1 (low grade) – высоко дифференцированная опухоль

G2 (medium grade) – умеренно дифференцированная опухоль

G3 (high grade) – низко дифференцированная опухоль

1.4.3. Гистопатологическая градация ВОЗ (2004 г.) [17]

Плоские поражения:

- Гиперплазия (плоское поражение без атипии или папиллярных структур).
- Реактивная атипия (плоское поражение с атипией).
- Атипия неизвестного значения.
- Уротелиальная дисплазия.
- Уротелиальная карцинома *in situ* (CIS).

Папиллярные поражения:

- Уротелиальная папиллома (полностью доброкачественное поражение).
- Папиллярное уротелиальное новообразование низкого злокачественного потенциала (PUNLMP)
- Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (*low grade*)
- Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (*high grade*).

Таким образом, умеренная степень дифференцировки, служившая объектом противоречий в классификации 1973 г., удалена. В настоящее время допускается пользоваться обеими классификациями [17].

1.4.4. Классификация CIS

- Первичная: изолированная CIS без предшествующих или имеющихся папиллярных опухолей, без предшествующей CIS;
- Вторичная: CIS выявлена при наблюдении за больным с первичной папиллярной опухолью.
- Конкурентная: CIS, присутствующая одновременно с другой опухолью МП.
- Рецидивная: рецидивная CIS после успешной внутривезикулярной терапии предшествующей CIS.

1.5. ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Инвазивный рак мочевого пузыря склонен к местно-распространенному росту, а также, что наиболее существенно, диссеминации опухолевого процесса с появлением регионарных и отдаленных метастазов. Ведущее значение в лечении больных инвазивными опухолями без отдаленных метастазов имеет цистэктомия [13].

1.5.1. Радикальная цистэктомия

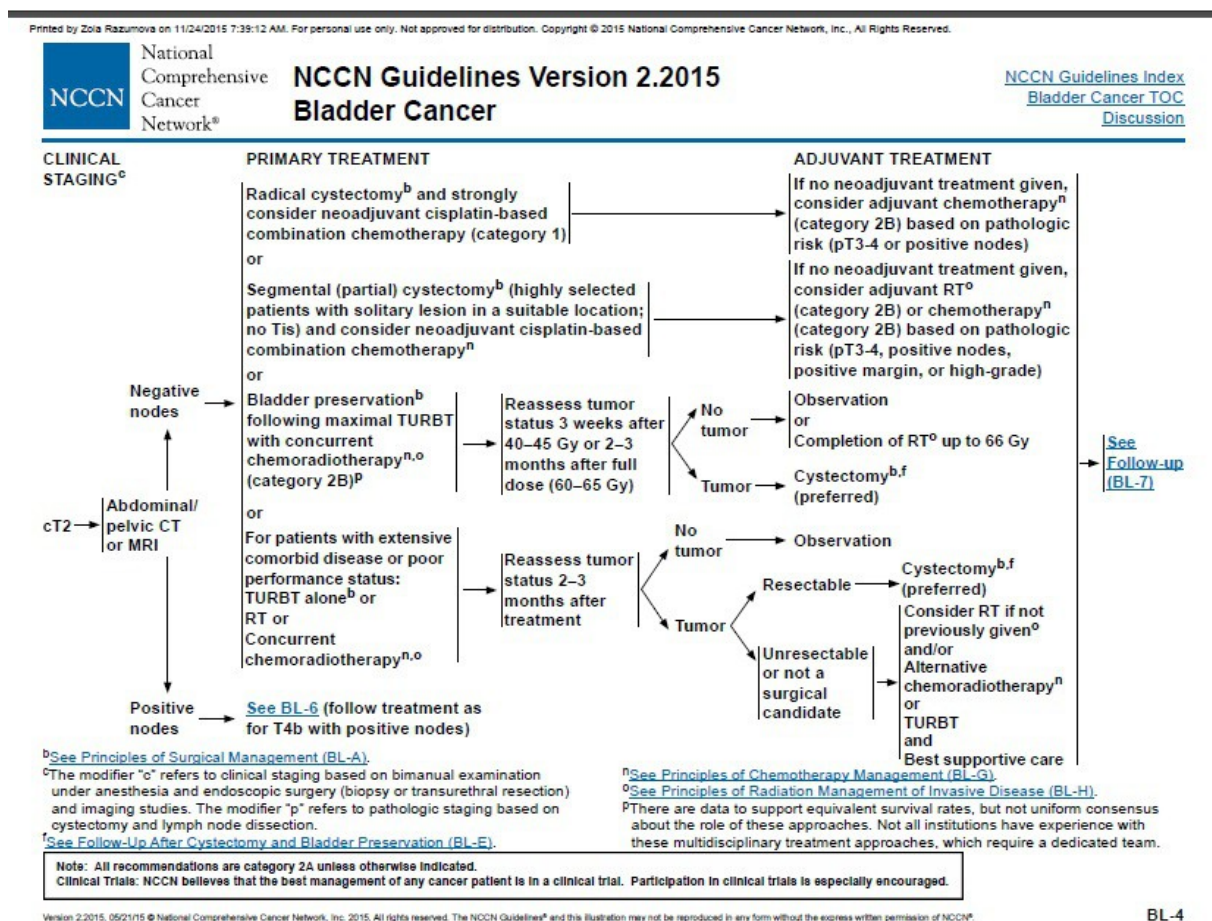
Радикальная цистэктомия рекомендована как основной метод лечения при раке мочевого пузыря T2–4aN0M0. Выполнение отсроченной (более 3 мес) цистэктомии ухудшает отдаленные результаты [3].

По данным рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN) версия 2 (2015) (рис.1), при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы (N) у пациентов с T2 в качестве первичной терапии предлагается несколько вариантов:

1. РЦ в комбинации с неoadъювантной ХТ цисплатином (категория 1),
2. Частичная (сегментарная) цистэктомия (только пациентом с единичной опухолью на подвижной стенке) с неoadъювантной ХТ цисплатином,

3. Варианты органосохраняющего лечения с помощью максимальной ТУР с последующей химиолучевой терапией, либо только ТУР у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (категория 2В).

Рисунок 1. Рекомендации по диагностике и лечению МИРМП (NCCN Guidelines, Version 2.2015)



Показаниями для цистэктомии являются (А.Н. Абизгильдин и соавт., 2009; Б.Я. Алексеев и соавт., 2013; Ю.В. Гуменецкая и соавт., 2012; М.И. Коган и соавт., 2008; К.Н.Сафиуллин, О.Б.Карякин, 2012; Б.К. Комяков и соавт., 2005,2009,2011; И.П. Костюк и соавт., 2012, 2014; В.Б. Матвеев и

соавт., 2009; Т.А.Свеклина, В.Н.Крупин, 2012; И.Г. Русаков и соавт., 2011; В.П. Харченко и соавт., 2008; V.V. Lokeshwar et al., 2011):

1. Мышечно-инвазивный РМП.

2. Поверхностный РМП, обладающий следующими характеристиками:

- рефрактерный к эндоскопической резекции и внутривезикулярной химиотерапии или иммунотерапии
- неполная резекция вследствие диффузного поражения мочевого пузыря (МП) и/или неблагоприятной локализации
- инвазивное поражение простатического отдела уретры
- стадия pT1G3 нечувствительная к внутривезикулярной БЦЖ терапии
- рак *in situ* рефрактерный к внутривезикулярной иммунотерапии или химиотерапии
- паллиативные: боль, кровотечение
- первичная аденокарцинома, плоскоклеточный рак или саркома.

1.5.1.1. Техника выполнения стандартной радикальной цистэктомии (РЦ)

Стандартный объем радикальной цистэктомии у мужчин – удалением единым блоком мочевого пузыря с покрывающей его висцеральной брюшиной и околопузырной клетчаткой, предстательной железой, и семенных пузырьков. При опухолевом поражении уретры ее также следует удалять. При опухолевом поражении простатического отдела уретры, но отсутствии опухолевых клеток по линии резекции она может быть оставлена и использована при ортотопическом замещении мочевого пузыря.

Нервосберегающую цистэктомию следует выполнять больным раком мочевого пузыря, не выходящим за пределы органа, имеющим нормальную потенцию до операции.

У женщин удаляют единым блоком мочевой пузырь с покрывающей его брюшиной и околопузырной клетчаткой, матка с придатками, шейка матки, передняя стенка влагалища и уретра. В тех случаях, когда опухоль располагается вдали от шейки мочевого пузыря и при срочном

гистологическом исследовании не находят опухолевых клеток по линии резекции уретры, ее можно не удалять и использовать при ортотопическом замещении мочевого пузыря.

Неотъемлемой частью ЦЭ является двусторонняя тазовая лимфодиссекция.

Различают несколько видов тазовой лимфаденэктомии:

- «ограниченная» – удаляются лимфатические узлы в obturatorной ямке;
- «стандартная» – границы диссекции n. genitofemoralis латерально, внутренние подвздошные сосуды сзади, бифуркация общей подвздошной артерии краниально, v. circumflexa ileum – каудально;
- «расширенная» – краниальная граница простирается до бифуркации аорты или до нижней брыжеечной артерии.

Применение расширенной лимфодиссекции, увеличение количества удаленных лимфатических узлов и метастазов положительно влияет на исход лечения.

Возможно выполнение лапароскопической и робот-ассистированной цистэктомии. Их отличает меньшая травматичность по сравнению с открытой ЦЭ.

Предоперационная лучевая терапия не рекомендуется, так как не улучшает результатов цистэктомии.

1.5.1.2. Техника РЦ у мужчин

Выполняется срединный разрез от лона до пупка. Рассекается передняя брюшная стенка. Открывается Ретциево пространство. Брюшная полость вскрывается, проводится ревизия органов брюшной полости на возможные метастазы. У пупка пересекается уракус (медиальная пупочная связка), который единым блоком должен быть удален с МП. Брюшина рассекается на каждой стороне вдоль боковых стенок МП. Разрезом париетальной брюшины в правом латеральном канале, огибающим слепую кишку и продолжающимся вдоль брыжейки тонкой кишки, мобилизуется слепая и начальная часть восходящей ободочной кишки. Мобилизуют дистальную часть нисходящей ободочной и сигмовидной кишки с

помощью разреза брюшины в левом латеральном канале. Брыжейка сигмовидной кишки отделяется от промоториума и дистальной части аорты до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии, для того чтобы в дальнейшем левый мочеточник мог быть перемещен вправо без натяжения. Семявыносящий проток идентифицируется латеральнее МП, перевязывается и пересекается с каждой стороны.

Выполняется билатеральная тазовая лимфаденэктомия. Диссекция начинается медиальнее *n.genitofemoralis*, который является латеральной границей лимфодиссекции. Производится полная диссекция наружной подвздошной артерии и вены вплоть до бифуркации общей подвздошной артерии, которая является краниальной границей. Каудальной границей лимфодиссекции является эндопельвикальная фасция. Пакет лимфатических узлов (ЛУ) отделяется от подвздошных сосудов и диссекция смещается медиально в запирательную ямку. Медиальной границей диссекции является стенка МП. После удаления жировой и лимфатической ткани из запирательной ямки визуализируется запирательный нерв. Лимфоузел Cloquet мобилизуется в области глубокого отверстия бедренного канала. Затем проводится диссекция гипогастральной артерии и вены. По ходу лимфодиссекции гипогастральных сосудов легируются и пересекаются облитерированные пупочная и верхняя пузырная артерии. Ветви гипогастральной артерии перевязываются и отсекаются, но сама гипогастральная артерия не легируется, чтобы избежать нарушения кровотока внутренней половой артерии и возможной сосудистой импотенции.

Мочеточники выделяются как можно ближе к МП. Края мочеточников отсекаются, проводится их срочное гистологическое исследование. При верификации рака *in situ* производится дополнительная резекция мочеточников. При мобилизации мочеточников важно сохранить связь мочеточников с яичковыми (у женщин с яичниковыми) сосудами, так как

они играют важную роль в коллатеральном кровоснабжении. Дилатированные мочеточники интубируются полихлорвиниловыми трубками для оттока мочи. Нерасширенные мочеточники могут быть перевязаны: под действием гидростатического давления мочи за время цистэктомии они расширятся, что облегчит наложение уретероинтестинальных анастомозов.

Выделяется ретровезикальное углубление (Дугласово пространство) и брюшина, переходящая с передней стенки прямой кишки на заднюю стенку МП, рассекается. Дальнейшая диссекция выполняется под визуальным контролем. Мочевой пузырь и ПЖ отсепааровываются от прямой кишки. Визуализируется задняя поверхность семенных пузырьков. После завершения выделения задней и боковых стенок МП и ПЖ, приступают к выделению передней стенки. Отделяется от лонных костей передняя стенка МП. Идентифицируются пубопростатические связки, между которыми располагаются поверхностные ветви дорсальной вены полового члена. Рассекается внутренняя фасция таза. Пальцами, введенными в разрезы эндопельвикальной фасции, мобилизуется латеральная поверхность ПЖ до верхушки. Пубопростатические связки пересекаются ближе к лонным костям. Проводится диссектор позади дорсального венозного комплекса спереди от уретры. Дорсальный венозный комплекс (сплетение Санторини) перевязывается и пересекается. Мочевой пузырь с ПЖ отсекаются от мочеиспускательного канала.

Таким образом, стандартная РЦ у мужчин подразумевает под собой удаление единым блоком МП с покрывающей его брюшиной, перивезикальной жировой тканью, дистальными отделами мочеточников, ПЖ, семенными пузырьками, дистальными сегментами семявыносящих протоков с ампулами и ЛУ.

1.5.1.3. Техника РЦ у женщин

Стандартная РЦ у женщин известна как передняя тазовая экзентерация. Эта операция включает в себя удаление МП с покрывающей его брюшиной, всю уретру, матку, фаллопиевы трубы, яичники, переднюю стенку влагалища и регионарные ЛУ. При резекции передней стенки влагалища остается достаточно органа для реконструкции. Техника операции следующая: выполняется срединный разрез от лона до пупка, при необходимости разрез продлевают выше, обходя пупочное кольцо слева. Вскрывается передняя брюшная стенка. Брюшина отделяется от поперечной фасции. Урахус лигируется и отсекается. Рассекается брюшина и открывается брюшная полость. Выполняется ревизия органов брюшной полости и малого таза для исключения метастазов или заболеваний, не диагностированных при дооперационном обследовании. Пальпируется парааортальная и паракавальная области для исключения лимфаденопатии. С обеих сторон от боковых стенок МП брюшина рассекается. Круглая связка матки лигируется и пересекается. Связка, поддерживающая яичник (*lig. suspensorium ovarii*) так же перевязывается и отсекается. Это позволяет мобилизовать внутренние гениталии и сместить кишечник краниально. Предварительно устанавливаются влажные полотенца и ретрактор. Далее выполняется тазовая лимфодиссекция. Латеральной границей лимфодиссекции является бедренно-генитальный нерв (*n.genitofemoralis*). Краниальной - бифуркация общих подвздошных сосудов. Дистальной - лимфоузел Cloquet и огибающая подвздошная вена (*v. Circumflexa ilium profunda*). Задней и медиальной границами диссекции лимфатических сосудов являются внутренние подвздошные сосуды и боковая стенка МП. В сочетании с тазовой лимфаденэктомией выполняется диссекция гипогастральной артерии. Последовательно перевязываются и пересекаются идущие от нее висцеральные ветви. В первую очередь, как правило, перевязывается верхняя пузырная артерия. Основной ствол

внутренней подвздошной артерии следует сохранить. Мочеточники отсекаются как можно ближе к МП. Срезается хирургический край проксимальных отделов обеих мочеточников и отправляется на срочное гистологическое исследование с целью исключения рака *in situ*. Если подтверждается наличие рака *in situ*, производится дополнительная резекция мочеточников. Мочеточники стапулируются, в них устанавливаются интубаторы, которые тонкими лигатурами нежно фиксируются к стенке. Впоследствии эти интубаторы выполняют роль стентов. Осуществляется тракция матки кпереди, ректосигмоидный отдел отводится кзади и кверху. Шейка матки легко определяется пальпаторно. Влагалище отделяется от стенки прямой кишки. Ниже шейки влагалище по задней полуокружности отсекается от матки и продолжающимися разрезами вдоль латеральных стенок отсекается передняя стенка влагалища.

Единым блоком матка с придатками, передняя стенка влагалища, МП и мочеиспускательный канал удаляются. Ушивание или ретубуляризацию влагалища в продольном направлении осуществить не всегда возможно. Кроме того, это может привести к сужению просвета влагалища. Восстанавливать целостность влагалища лучше в поперечном направлении. Создается широкий просвет, что облегчает осмотр, дает возможность проведения электростимуляции, вагинального интеркоитуса.

1.5.1.4. Осложнения РЦ

Цистэктомия является травматичным хирургическим вмешательством, ассоциированным со значительным количеством послеоперационных осложнений. Осложнения раннего послеоперационного периода развиваются у 11-70% больных и включают длительный парез кишечника (6-70%), недостаточность уретро-резервуарного анастомоза (19%), недостаточность межкишечного анастомоза (4-12%). У большинства больных, подвергнутых стандартной радикальной цистэктомии, развивается необратимая импотенция [13]. Послеоперационная летальность колеблется от 1% до 4% [58].

1.5.2. Методы деривации мочи

В настоящее время существует три альтернативных метода деривации мочи после цистэктомии:

- 1) илеальный конduit с формированием «влажной стомы», требующей постоянного ношения мочеприемников;
- 2) удерживающий мочу резервуар, который пациент, по мере необходимости, опорожняет путем аутокатетеризации;
- 3) отведение мочи в ортотопический искусственный мочевой пузырь или в непрерывный кишечник, обеспечивающее возможность контролируемого мочеиспускания [13].

У 30% больных с «влажной» стомой отмечается дилатация чашечно-лоханочной системы, хронический пиелонефрит [56]. При формировании удерживающих резервуаров у 12% пациентов развиваются ранние, у 37% - поздние осложнения, такие как стриктура и/или обструкция мочеточников, недержание мочи, сложности аутокатетеризации,

формирование конкрементов в полости резервуара. Достаточно часто у данной категории больных отмечаются метаболические расстройства. При использовании илеальных или илеоцекальных кишечных сегментов длиннее 50 см нарушается абсорбционная способность кишечника, следствием чего является развитие дефицита некоторых микроэлементов и витаминов, в частности - В12. Кроме того, резорбция мочи кишечным сегментом может способствовать появлению метаболического ацидоза и электролитных нарушений [13]. После операций по созданию искусственного мочевого пузыря, в ряде случаев отмечается ночное недержание мочи. В одной трети случаев требуется периодическая катетеризация. Послеоперационные осложнения, требующие повторного хирургического вмешательства, отмечаются у 22% больных [40].

1.5.3. Прогноз после РЦ

Наиболее часто рецидивы развиваются в течение 24 месяцев после цистэктомии. Возможно появление метастазов в регионарные лимфоузлы (10-15%) и отдаленных метастазов (50%). Кроме того, надо принимать во внимание риск развития рецидивной опухоли в уретре (5-13%) и, редко, верхних мочевых путях (1-3%) [58,76].

Частота рецидивирования опухолевого процесса после радикальной цистэктомии строго коррелирует со стадией заболевания. Риск развития местных рецидивов после цистэктомии составляет 6% при стадии pT2a, 18% - при T2b и 51% при T3. Отдаленные метастазы диагностируются более чем у 50% больных с прогрессией опухоли после цистэктомии. Характерно поражение печени (38%), легких (36%) и костей (28%) [13,58].

Пятилетняя выживаемость после цистэктомии составляет 40-60%. Независимыми факторами, влияющими на прогноз, являются только стадия T и наличие регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость

больных при стадии pT2 составляет 63-70%, pT3a - 47-53%, pT3b - 31-33%, pT4 - 19-28%. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы резко ухудшает прогноз: 5 лет переживает только 7%> пациентов со стадией N+ [58].

Кроме того, отмечено влияние на выживаемость степени дифференцировки и плоидности опухоли, состояния верхних мочевых путей, соматического статуса и других факторов [13].

1.6. ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Несомненно, первичной целью лечения инвазивного рака мочевого пузыря является достижение удовлетворительной выживаемости. Однако важным аспектом также является сохранение приемлемого качества жизни. Цистэктомия представляет собой сложное хирургическое вмешательство, ассоциированное с высокой частотой осложнений и летальностью. Наиболее серьезными недостатками данного лечебного подхода являются необходимость применения различных методов отведения мочи и утрата сексуальной функции [51,70,74].

В последние годы, изменение подхода к вопросам качества жизни определяет резкое повышение интереса к усовершенствованию методики собственно цистэктомии (сохранение простаты у мужчин и передней стенки влагалища у женщин) и формирования ортотопических артифициальных резервуаров. Другим возможным путем сбережения самостоятельного мочеиспускания и эректильной функции является использование органосохраняющих методов лечения инфильтративных опухолей [56,85,86].

Альтернативой цистэктомии могут быть органосохраняющие операции (трансвезикальная или трансуретральная резекция мочевого пузыря), дистанционная или сочетанная лучевая терапия, а также химиотерапия.

По данным рекомендаций Европейской ассоциации онкологов, ESMO: European Society for Medical Oncology, 2014, органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака может быть рассмотрено, как альтернатива радикальной цистэктомии либо как паллиативная операция. Современные протоколы предусматривают выполнение максимальной ТУР или ТУР и ЛТ или ТУР и ХТ, предпочтение должно отдаваться выполнению тримодальной терапии: ТУР+ЛТ и ХТ.

1.6.1. Трансвезикальная резекция мочевого пузыря

Общепринятым показанием к трансвезикальной резекции мочевого пузыря считается наличие солитарной опухоли, локализующейся на подвижной стенке мочевого пузыря, размеры которой позволяют выполнить резекцию, отступя 2 см от ее видимого края, сохранив достаточную емкость органа, при отсутствии рака мочевого пузыря и carcinoma in situ в анамнезе [30,79]. По данным Sweeney P. (1992), под указанные требования попадает всего 5,8% всех больных раком мочевого пузыря [79].

Несмотря на тщательный отбор пациентов, частота местных рецидивов опухоли в лучших сериях наблюдений крайне высока и колеблется от 38% до 78% [18,38,48]. При этом 2/3 рецидивных новообразований развивается в течение 24 месяцев после операции [14]. Частота рецидивирования увеличивается по мере возрастания стадии Т: рецидивы опухоли Т2а диагностируются в 31,5%, Т2b - в 70,1% случаев [19]. По данным Коган М.И. (2001), риск появления местного рецидива при

низкой гистопатологической дифференцировке новообразования намного выше, чем у больных с умеренно- и высоко-дифференцированными инвазивными опухолями (100% и 63%, 57% соответственно) [6].

В разных сериях наблюдений 5-летняя выживаемость больных раком мочевого пузыря T2-4N0M0, подвергнутых открытой резекции, составляет от 32,5% до 81,1% [7,10,16,17,30]. По сводным данным Kantoff P.W. (2001), отдаленная 5-летняя выживаемость при стадии T2 колеблется от 29% до 80%, T3a – от 14% до 62%, T3b - от 0% до 33%, T4 - от 0% до 20% [48].

Трансвезикальная резекция обеспечивает удовлетворительную выживаемость с сохранением функционирующего мочевого пузыря и половой функции при частоте появления отдаленных метастазов, сравнимой с таковой при выполнении цистэктомии. Несмотря на тщательный отбор пациентов, частота местных рецидивов опухоли в лучших сериях наблюдений крайне высока. По мнению Swanson D.A. и Dinney P.N. (1998), данный вид лечения не является приемлемым подходом при опухолях T2-T4 в связи с крайне высокой частотой рецидивов и ассоциированным с ними риском умереть от прогрессирования опухоли [78]. Поэтому трансвезикальная резекция мочевого пузыря в настоящее время используется крайне редко.

1.6.2. Трансуретральная резекция мочевого пузыря

ТУР является основной диагностической процедурой при опухолях данной локализации. Однако остается неясным, при каких видах новообразований показано ее выполнение, и может ли являться данная манипуляция лечебной. По мнению Hall R.R. (1999), возможно выполнение радикальной ТУР при большинстве инвазивных опухолей, за исключением поражений верхушки и верхней части задней стенки мочевого пузыря, которые покрыты брюшиной снаружи [38].

Трансуретральная резекция мочевого пузыря без дополнительного лечения при инвазивном раке изучалась рядом авторов на небольших группах пациентов. В исследовании Barnes R.W. (1977) 5-летняя выживаемость 85 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря T2G1-2, которым была выполнена радикальная ТУР, составила 27%. Местных рецидивов в данной группе не зарегистрировано [23].

Негг Н.W. (1987) ограничился только ТУР у 45 из 217 больных инвазивным раком мочевого пузыря (T2 - 37, T3 - 7, T4a - 1 больной). Основанием для подобного тактического решения было то, что у данной подгруппы пациентов при повторной ТУР не было выявлено признаков опухоли (20 наблюдений) или обнаружен только поверхностный рак (25 наблюдений). При этом общая выживаемость составила 82% при среднем сроке наблюдения 61 месяц. У 4 больных появились отдаленные метастазы при отсутствии признаков опухоли в мочевом пузыре. Цистэктомия по поводу инвазивного местного рецидива выполнена в 11 наблюдениях. Функционирующий мочевой пузырь сохранен в 67% случаев [42].

Только ТУР мочевого пузыря выполнена 43 больным со стадией T2 и диаметром опухоли менее 3 см, вошедшим в серию наблюдений Henry K. (1988). В 10 наблюдениях по поводу местного рецидива опухоли была произведена спасательная цистэктомия. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе составила 77%. Функционирующий мочевой пузырь сохранен в 33 (76,7%) случаях [41].

В исследовании Solsona E. (1992) критериями отбора больных инвазивным раком мочевого пузыря для выполнения только ТУР служили визуально оцениваемая радикальность операции и отсутствие клеток опухоли в дне и краях резекции. Поверхностные и инвазивные местные рецидивы зарегистрированы в 14 и 11 случаях соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость 59 больных при среднем сроке наблюдения

55 месяцев составили 67% и 53% соответственно. Функционирующий мочевой пузырь сохранен 67% пациентов [70].

Tsukamoto T. (1994) выполнил ТУР мочевого пузыря 8 больным переходно-клеточным раком T2 стадии. При среднем сроке наблюдения 5 лет только 1 пациент жив без признаков рецидива, остальные умерли от прогрессирования местных инвазивных рецидивных опухолей. На основании собственных результатов автор считает, что всем больным инфильтративным раком мочевого пузыря показана цистэктомия [83].

Acebal Lucia J. (1995) выполнил только ТУР мочевого пузыря 12 больным со стадией T2. При среднем сроке наблюдения 12,8 месяца местный рецидив выявлен в 4 (44,4%) случаях (1 - инвазивный). Медиана выживаемости составила 9,3 месяца. Автор полагает, что ТУР должна входить в круг лечебных методик, применяемых при раке мочевого пузыря стадии T2 [21].

Рассматривая ТУР мочевого пузыря как возможный метод органосохраняющего лечения инвазивных опухолей, следует учитывать необходимость радикального выполнения данного вмешательства как условие достижения полной ремиссии и получения удовлетворительных отдаленных результатов [37,48]. Единственным объективным методом оценки качества ТУР мочевого пузыря является выполнение повторной трансуретральной резекции. Частота резидуальной солидной опухоли при повторной ТУР зависит от категории T и составляет 56% у больных со стадией T2, достигая 83% при стадии T3 [53].

Результаты рестадирующей ТУР мочевого пузыря закономерно оказывают значимое влияние на отдаленные результаты органосохраняющего хирургического лечения инвазивных опухолей. По данным Негг Н.В (2000), 10-летняя выживаемость с сохраненным мочевым пузырем у больных со стадией pT0 при повторной ТУР мочевого пузыря

составила 68%, тогда как среди пациентов с резидуальной опухолью (pT+) 10 лет с мочевым пузырем пережили только 27% [43].

При планировании органосохраняющего лечения следует учитывать, что частота N+ при стадии T2 составляет всего 9%. Однако при T3 риск оставления регионарных метастазов достигает 37%, и только ТУР мочевого пузыря у данной категории больных не будет являться радикальным методом лечения, приводя к резкому снижению выживаемости [50,77].

Кроме того, риск прогрессирования возрастает по мере увеличения категории T, при снижении степени дифференцировки опухоли и наличии CIS. Данные критерии также должны приниматься во внимание при отборе больных для органосохраняющего лечения [70].

Таблица 1. Пятилетняя общая выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря после ТУР мочевого пузыря

Автор	Число больных	5-летняя выживаемость (%)		
		T2	T3a	T2-T3a
Barnes R.W. (1967)	114	40	-	40
O'Tlynn J.D. (1975)	101	59	20	52
Barnes R.W. (1977)	75	31	-	31
Herr H.W. (1987)	37	70	57	68
Henry K. (1988)	28	64	40	55
OjeaA. (1989)	73	72	-	72
Solsona E. (1992)	78	-	-	78

По сводным данным литературы, продолжительность жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых только ТУР, аналогична таковой при использовании цистэктомии. Пятилетняя выживаемость при T2 колеблется от 31% до 72%, T3 - от 20% до 57% (таблица 1). Поверхностные рецидивные опухоли появляются с недостоверно более высокой частотой, чем инвазивные. Сохранить мочевой пузырь при

длительных сроках наблюдения удается в 67-100% наблюдений [23,24,41,42,52,57,70].

В настоящее время не проведено рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих ТУР мочевого пузыря с цистэктомией и другими лечебными подходами. Однако на основании имеющихся данных, ТУР может быть рекомендована ряду больных раком мочевого пузыря T2G1-2. По мнению Solsona E. (1992), дополнительное лечение можно исключить из схемы при первичных солитарных папиллярных опухолях менее 3 см, радикально удаленных, по данным повторной ТУР через 3 недели после первичного хирургического вмешательства, у больных без CIS. Применение только ТУР при стадии T3 или опухолях T2G3 приводит к резкому увеличению вероятности развития местного рецидива, в среднем, через 3-6 месяцев после операции [71].

1.6.3. Тримодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Современный подход к органосохраняющему лечению (тримодальная терапия) рака мочевого пузыря предполагает проведение максимальной ТУР с последующим курсом лучевой и химиотерапии. Контроль осуществляется с помощью цистоскопии и повторной биопсии. Пациентам с полным клиническим ответом продолжают проводить химиолучевую терапию, в свою очередь, пациентам без ответа выполняют срочную цистэктомию.

Теоретическим обоснованием для сочетанного применения химиотерапии и облучения является то, что ряд цитотоксических агентов, таких как 5-фторурацил, цисплатин, паклитаксел, гемцитабин, обладает способностью сенсibilизировать опухолевые клетки к лучевому воздействию. Кроме того, наличие микрометастазов у 50% пациентов с

местно-распространенным раком мочевого пузыря диктует необходимость системного воздействия [39,50,55].

Jason A. Efstathiou исследовал протоколы удачных операций 348 пациентов, лечившихся в Massachusetts General Hospital (MGH) со стадией T2–4a с 1986 по 2006 год. Пациентам выполнялась ТУР с последующей химиотерапией цисплатином и лучевой терапией. Повторная биопсия была выполнена после облучения 40Гр. Пациенты с T2-4a показали полный ответ на лечение (complete response, CR). 60 (17.2%) пациентам была произведена радикальная цистэктомия, у 42 (12%) развился рецидив опухоли [46].

- ✓ 72% пациентов (78% с T2) полностью отвечали на лечение (CR). 5,10 и 15-летняя специфичная выживаемость (Disease-specific survival, DSS) составила 64%, 59% и 57% (T2 = 74%, 67% и 63%; T3–4 = 53%, 49% и 49%), соответственно
- ✓ 5, 10 и 15-летняя общая выживаемость (overall survival, OS) составила 52%, 35% и 22% (T2: 61%, 43% и 28%; T3–4 = 41%, 27% и 16%), соответственно. Среди пациентов с CR, 10-летняя выживаемость с неинвазивным (noninvasive) составила 29%, инвазивным (invasive) 16%, с тазовыми метастазами (pelvic) 11%, с отдаленными рецидивами (distant recurrences) 32%. Среди пациентов, подвергшихся полной ТУР, только 22% была произведена цистэктомия (против 42% пациентов с неполной ТУР)
- ✓ Более 70% пациентов, подвергнутых трехкомпонентной терапии (Combined-modality therapy) имели CR и сохранили нативный мочевой пузырь. Данные результаты подтверждают обоснованность применения современной органсохраняющей терапии как надежной альтернативы лечения для некоторых пациентов [46]

Parham Khosravi-Shahi (2012) определил критерии, при которых выживаемость после тримодальной терапии сопоставима с проведением

радикальной цистэктомии у пациентов с МИРМП: небольшой размер опухоли (<2 см), ранняя стадия опухоли (болезнь T2-T3), микроскопически полную ТУР мочевого пузыря, отсутствие обструкции мочеточника, без признаков тазовой метастазии в лимфатические узлы, и отсутствие карциномы *in situ* (TIS) [60].

Опыт университета Эрланген. Это исследование проводилось в период с 1982 по 2000 год, исследовалось 415 пациентов с раком мочевого пузыря (T1 высокого риска (n=89)); T2-T4 (n=326) лечили лучевой терапией (n=126) или химиорадиоизлучением (n=289) после ТУР мочевого пузыря. Дозы лучевой терапии составляла от 45 до 69,4 Гр, средняя доза 54 Гр. Химиотерапия применялась во время первой и пятой недели лучевой терапии и состояла в использовании цисплатина (25 мг / м² / день; 30-мин инфузии на 5 последовательных дней) у 145 пациентов или карбоплатина (65 мг / м² / день; по 30-мин 5 дней подряд) у 95 пациентов с уменьшением клиренса креатинина (<60 мл / мин) или застойной болезни сердца. После 1993 года использовалась комбинация цисплатина (20 мг / м² / день; 30-мин инфузии на 5 последовательных дней) и 5-фторурацила (600 мг / м² / день; 120-ч непрерывной инфузии), ее применили на 49 пациентах. Через 6 недель после лечения, результат оценивался с помощью ТУР мочевого пузыря [64].

В случае пациентов с клиническим ответом (CR), они наблюдались через регулярные промежутки времени. В случае рецидива инвазивной опухоли, были рекомендованы спасательные цистэктомии. Десятилетняя выживаемость (DSS) составила 42%, и более чем 80% выживших сохранили свой мочевой пузырь. Полный клинический ответ (CR) был достигнут у 72% пациентов. Отдаленные метастазы были диагностированы у 98 пациентов (35%) через 10 лет. Терапия была более

эффективной, чем лучевая с точки зрения CR и OS, спасительная цистэктомия была показана 45% пациентам с DSS (10 лет).

При многомерном анализе ученые пришли к выводу, что T-stage (≤ 2) и полный ТУР мочевого пузыря стали значительными благоприятными прогностическими факторами для общей выживаемости (OS).

Опыт Hôpital Necker в Париже был представлен Housset et al. [44]. Были исследованы 54 пациента со стадией T2-T4 МИРМП. Лечение было начато у всех пациентов с ТУР мочевого пузыря и с последующим введением 5-fluorouracil/cisplatin в сочетании с курсом лучевой терапии. Контроль цистоскопии был выполнен через 6 недель после завершения неoadьювантной программы. Пациентам с персистирующей опухолью была выполнена радикальная цистэктомия, в то время как пациентам с CR проводилась дополнительная химиолучевая терапия (группа А) или радикальная цистэктомия (группа В). Пациенты облучались 3 Гр дважды в день, в общей сложности до 24 Гр. Пациенты с CR в группе А получили дополнительные 2,5 Гр, общая доза 20 Гр. Химиотерапия состояла из цисплатина 15 мг / м² / день и 5-фторурацила (ФУ) 400 мг / м² / день с 1-3 и 15-17 дней. В контрольной цистоскопии, 74% имели гистологически подтвержденный CR. 4 пациента имели рецидив через 27 месяцев (три в группе А и один в группе В). Метастазы обнаружены у 16 пациентов, чаще бессимптомное течение (71%), чем с проявлениями (15%). Безрецидивная выживаемость (DFS – disease free survivals) через 3 года составила 62%. Различия в OS между группами А и В не обнаружены.

Radiotherapy Oncology Group (RTOG) также имеет большой опыт в области сохранения мочевого пузыря у пациентов с МИРМП. Они провели несколько проспективных клинических испытаний, с аналогичным протоколом: пациентам изначально проводилась ТУР мочевого пузыря, затем они подвергались химиолучевой терапии с режимами цисплатинсодержащей терапией (фаза индукции), состоящий из двух

третей от общего числа облучения. После завершения индукции химиорadiотерапии, пациенты, которые имели CR перешли на второй этап комбинированной терапии (фаза консолидации), в то время как пациенты с оставшейся опухолью при биопсии были дополнительно подвергнуты радикальной цистэктомии (таблица 2) [80,36].

Таблица 2. Результаты цистэктомии и органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря

Протокол	n	Стадия	Лечение	5-летняя выживаемость (%)
RTOG(1998)	123	T2-T4a	ТУР, MCV, CP+ЛТ	49
SWOG(2001)	25	T2-T4a	ТУР, CP, 5-FU, ЛТ	45
SWOG (2001)	303	T2-T4a	Цистэктомия	49
Italian trial (2001)	303	T2-T4a	Цистэктомия	49

ТУР - трансуретральная резекция мочевого пузыря; ЛТ - лучевая терапия; MCV — метотрексат, винбластин, цисплатин; CP - цисплатин; 5-FU - 5-фторурацил

Разнообразный подход к органосохраняющей терапии, состоящей из ТУР мочевого пузыря, был проведен в Memorial Sloan-Kettering Oncology Center. В этом исследовании приняло участие 432 пациента с МИРМП, 151 пациент был подвергнут радикальной цистэктомии или окончательной ТУР мочевого пузыря, в случае отсутствия (T0) либо наличия остаточной неинвазивной опухоли (T1) при рестадировании. Каждый пациент наблюдался в течение 3-6 месяцев, после этого в течение 20 лет. 10-летняя DSS составила 76% для пациентов, подвергшихся ТУР мочевого пузыря, как методу окончательной терапии (57% сохранили свой мочевой пузырь), 71% пациентам проведена цистэктомия. Из 99 пациентов с ТУР мочевого пузыря, у 73 (73%) при рестадировании опухоль не обнаружена (T0). 34 пациента имели рецидив мышечно-инвазивной опухоли, 18 пациентам

(53%) была проведена спасательная цистэктомия, и 16 пациентов (16%) умерли.

Таким образом, у отдельных больных с мышечно-инвазивной опухолью возможно сохранение мочевого пузыря, при этом стандартной терапией является максимальная ТУР мочевого пузыря, а затем одновременно химиотерапия цисплатином в комбинации с лучевой терапией. После полной ТУР мочевого пузыря, выполняют дистанционную лучевую терапию (40 Гр), затем вводят две дозы цисплатина (100 мг / м²) на первой и четвертой неделе. Затем проводится эндоскопическая переоценка. Если имеются признаки остаточной болезни, рекомендуется цистэктомия. Если у пациента есть CR (отсутствие видимого заболевания, и отрицательный результат биопсии и цитологии), рекомендуется дополнительное облучение (25 Гр) вместе с одной дополнительной дозой цисплатина.

При сравнительном анализе результатов органосохраняющего лечения с включением ТУР и химио- или химиолучевой терапии отмечено преимущество комбинированного лечения в отношении частоты полных ремиссий и сохранения мочевого пузыря. В исследовании Housset M. (1993) 18 больным выполнена ТУР мочевого пузыря с последующим проведением конкурентной химиотерапии 5-фторурацилом и цисплатином, и лучевой терапией. Полный эффект достигнут в 100% наблюдений, что подтверждено результатами гистологического исследования удаленных во время цистэктомии препаратов [44]. Напротив, в серии наблюдений Scher H.I. (1989), у 50% больных, подвергнутых ТУР в сочетании только с химиотерапией (M-VAC), в удаленном мочевом пузыре выявлены клетки рака [65].

Проведение органосохраняющего лечения требует тщательной селекции больных. Так, частота полных ремиссий и выживаемость выше при T2, чем при T3a. В большинстве серий наблюдений не выделяются T3a

и T3b, однако у больных с пальпируемой опухолью прогноз хуже (таблица 3) [27,32,47].

Таблица 3. Результаты органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря в зависимости от категории T

Автор	5-летняя выживаемость (%)			
	T2	T2-T3a	T3	T3в-T4 -
Dunst J.(1994)	64	-	43	-
Chauvet B. (1996)	-	53	-	21
Kachnic L. (1997)	63	-	45	-

По данным Kaufman D.S. (1999), проводившего трехкомпонентное лечение 106 больным инвазивным раком мочевого пузыря, наиболее значимыми факторами прогноза сохранения мочевого пузыря являются отсутствие гидронефроза и полный эффект индукционной химиолучевой терапии [50].

1.6.4. Применение неoadьювантной терапии в лечении МИРМП

В исследовании III фазы (RTOG 89-03) 123 пациента с клинической стадией T2 - T4a МИРМП были рандомизированно разделены на 2 группы. Первая (n=61 пациент) получала два цикла неoadьювантной терапии: метотрексат, цисплатин, и винбластин (MCV), вторая не получала химиотерапию (n=62), до этого все получили радиотерапию до 39,6-Гр с одновременным цисплатином по 100 мг / м² в течение двух курсов 3 недели. Те, у кого меньше CR выполнена цистэктомия.

OS через 5 лет составил 49% для всех пациентов; 48% у 1 группы и 49% у 2. 35% пациентов имели признаки отдаленных метастазов в течение 5 лет: 33% в 1 гр. и 39% во 2. 5-летняя выживаемость с функционирующим пузырем составила 36% в 1 гр. и 40% во 2. Ни одно из этих различий не было статистически значимым. Таким образом, применение MCV в качестве неоадьювантной химиотерапии не показало достаточной эффективности.

Другое исследование использования неоадьювантной химиотерапии для сохранения мочевого пузыря представлено Sternberg et al. В этом исследовании 104 пациента со стадией T2 - T4 переходно-клеточного рака мочевого пузыря лечили 3 циклами неоадьювантной химиотерапии с метотрексатом, доксорубицином и цисплатином (M-VAC) без лучевой терапии. После этого цикла, 52 пациента подверглись ТУР мочевого пузыря, 13 пациентам проведена частичная цистэктомия, 39 пациентов подверглись радикальной цистэктомии. Среднее OS для всей группы было 7,49 лет [73].

У 49% пациентов была T0 после приема M-VAC. 31% из 52 пациентов (60%), которые получали химиотерапию и прошли ТУР мочевого пузыря и были живы при сроке наблюдения в 56 месяцев. 44% в этой группе сохранили мочевой пузырь нетронутым. Из 13 пациентов с монофокальным поражением, перенесших частичную цистэктомию, только 1 пациент нуждался в спасательной цистэктомии. OS за 5 лет в этой группе составил 69% [73].

Кроме того, авторы отметили, что ответ на неоадьювантную химиотерапию был основным предиктором успешного исхода. Пациенты с МИРМП после проведения химиотерапии, имели T0 или поверхностный рак через 63 месяца и 5-летняя выживаемость составила 69%. Напротив, у пациентов с плохим ответом на терапию OS (общая выживаемость) составляет 31 месяц и 5-летняя выживаемость 26% [73].

1.6.5. Заключение

В течение долгих лет золотым стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является цистэктомия. При всех очевидных достоинствах агрессивный хирургический подход ассоциирован с резким снижением качества жизни за счет недостатков современных методов деривации мочи и развития импотенции. Кроме того, цистэктомия, обеспечивающая прекрасный местный контроль над опухолью, не способна предотвратить появления отдаленных метастазов рака мочевого пузыря. Результаты опубликованных исследований, посвященных различным органосохраняющим лечебным методикам, значительно различаются и не позволяют сделать однозначных выводов.

Рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих цистэктомию и органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря, не проводилось. При сравнительном анализе результатов цистэктомии и трехмодального органосохраняющего лечения при раке мочевого пузыря T2-4a, полученных в крупных исследованиях, существенных различий не обнаружено (таблица 2) [29,37,16,82].

Таким образом, по сводным литературным данным, трехкомпонентная терапия при инвазивном раке мочевого пузыря позволяет добиться результатов, аналогичных таковым при цистэктомии: 5-летняя выживаемость колеблется от 40% до 63% при сохранении функционирующего мочевого пузыря в 80% наблюдений [50,51,81,82].

Настоящее ретроспективное исследование предпринято с целью определения тактических подходов к сохранению мочевого пузыря.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были проанализированы 140 больных мышечно-инвазивным РМП T2a-2bN0M0G1–3 без признаков регионального и отдаленного метастазирования, из них мужчин было 118 (84,3 %), женщин – 22 (15,7 %) (соотношение 5:1). Средний возраст составил 58 ± 9 лет. У всех пациентов морфологически установлен переходно-клеточный рак с разной степенью дифференцировки опухоли. В зависимости от варианта терапии пациенты были разделены на две группы.

Основной группе, состоящей из 75 пациентов, была выполнена ТУР мочевого пузыря в период с 2004 по 2008 годы в СПб ГБУЗ Городском клиническом онкологическом диспансере. Контрольной группе из 65 пациентов была выполнена радикальная цистэктомия в период с 1998 по 2010 гг. в СПб ГБУЗ ГМПБ №2.

2.1. Характеристика пациентов

В основную группу случайным образом было отобрано 75 (53,6%) пациентов, которым была выполнена ТУР, как единственный способ лечения. В контрольную группу были отобраны 65 (46,4%) больных, которым была выполнена радикальная цистэктомия. Распределение основных признаков основной и контрольной групп отражено в таблицах 4 и 5 соответственно. Для оценки распространенности процесса выполнялась светооптическая цистоскопия с измерением двух максимальных размеров опухоли, учитывались количество новообразований, характер их роста, с последующим забором биопсийного материала. Дополнительно проводились УЗИ, компьютерная томография. Стадия заболевания определялась в соответствии с международной классификацией TNM (2002, 2009). Исследование биопсийного и операционного материала включало определение гистотипа опухоли, степени ее дифференцировки и инвазии.

Критерии включения пациентов в исследование:

- a. наличие переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря
- b. стадия заболевания: T2a-2bN0M0
- c. оперативное лечение, как монотерапия (вид лечения: ТУР либо РЦ).

Критерии исключения из исследования:

- a. наличие первично-множественных новообразований
- b. наличие региональных и отдаленных метастазов
- c. сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, пациенты в терминальном состоянии

- d. пациенты, получающие адъювантное лечение (химиотерапия, лучевая терапия, тримодальная терапия).

2.1.1. Характеристика пациентов основной группы

Средний возраст 75 пациентов основной группы составил $58,5 \pm 8$ (34-84) года. Мужчин - 65 (86,6%), женщин - 10 (13,3%). Соотношение мужчин и женщин 6:1. Самая частая локализация рака мочевого пузыря в данной группе стала область дна (n=15, 20%) и левой стенки (n=15, 20%), реже всего опухоль встречалась на верхней стенке (n=1, 1,3%). Опухоль задней стенки диагностирована в 12 (16%), правой в 11 (14,6%) случаях. Локализация новообразования в шейке мочевого пузыря выявлена в 9 (12%), треугольнике Льюто – в 12 (16%) случаях. Множественная локализация новообразования отмечалась у 13 (17,3%) пациентов.

Таблица 4. Основные характеристики пациентов основной группы

Параметр	Основная группа (n= 75)	
	Число	%
Средний возраст	58,5±8 (34-84)	-
Моложе 65 лет	30	40
Старше 65 лет	45	60
Пол		
мужчины	65	86,6
женщины	10	13,3
Локализация опухоли		

задняя стенка	12	16
правая стенка	11	14,6
левая стенка	15	20
верхняя стенка	1	1,3
дно	15	20
шейка	9	12
треугольник Льюто	12	16
Число опухолей		
солитарные	62	82,7
множественные	13	17,3
Диаметр опухоли		
менее 5 см	52	69,3
более 5 см	23	30,7
Категория Т		
pT2	75	100
Степень анаплазии		
G1	22	29,3
G2	28	37,3
G3	25	33,3
Категория N		
N0	75	100
Категория M		
M0	75	100
XПН	-	-
Хронический пиелонефрит	2	2,6
Хронический цистит	5	6,6
Гидронефроз	1	1,3
ДГПЖ	1	1,3
МКБ	2	2,6

XПН – хроническая почечная недостаточность

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

МКБ – мочекаменная болезнь

Стадия заболевания Т устанавливалась на основании гистологического исследования удаленного во время ТУР мочевого пузыря материала. У всех пациентов подтверждено наличие переходно-клеточного рака pT2. Высокодифференцированная опухоль (G1) степень выявлена в

22 (29,3%), G2 - в 28 (37,3%), G3 – в 25 (33,3%) из 75 случаев. Данных, свидетельствующих о наличии регионарных и отдаленных метастазов, не получено ни в одном наблюдении.

У 1 (1,3%) пациента основной группы новообразование мочевого пузыря сдавливало устья мочеточников, вызвав развитие гидронефроза. Хронические воспалительные заболевания мочеполовых органов были отмечены у 7 (9,3%) пациентов: хронический цистит у 5 (6,6%), пиелонефрит у 2 (2,6%) пациентов. Мочекаменной болезнью страдало 2 (2,6%) пациентов; ДГПЖ – 1 (1,3%) пациент.

Сопутствующие заболевания других органов выявлены у 58 (77,9%) больных: хроническая ишемическая болезнь сердца - у 29 (38,9%), вторичная гипертензия - у 24 (32,6 %), хронический бронхит, пневмосклероз - у 4 (6,3%) из 75 пациентов основной группы.

Медиана наблюдения за пациентами основной группы: 92,1 месяца.

2.1.2. Характеристика пациентов контрольной группы

Средний возраст 65 пациентов контрольной группы составил $57,5 \pm 7$ (36-74) лет. Мужчин 53 (81,5%), женщин 12 (18,5%). Соотношение мужчин и женщин 4:1. У всех пациентов гистологически подтверждена переходноклеточная карцинома pT2. Высокодифференцированная (G1) опухоль выявлена в 17 (20,2%), G2 – в 55 (65,5%), G3 - в 12 (14,3%) из 84 наблюдений. Данных, свидетельствующих о наличии регионарных и отдаленных метастазов, не получено ни в одном случае.

Сопутствующие заболевания мочеполовых органов выявлены в 80 случаях: ДГПЖ – у 29 (34,5%), хронический цистит – у 22 (26,2%), хронический простатит – у 18 (21,4%), хронический уретрит - у 8 (9,5%), пиелонефрит - у 2 (2,4%) пациентов, гидроуретеронефроз - у 1 (1,2%)

пациента. Медиана наблюдения за пациентами контрольной группы: 98,2 месяца.

Таблица 5. Основные характеристики пациентов контрольной группы

Параметр	Контрольная группа (n= 65)	
	Число	%
Средний возраст	57,5±7 (36-74)	-
Моложе 65 лет	38	58,5
Старше 65 лет	27	41,5
Пол		
мужчины	53	81,5
женщины	12	18,5
Категория Т		
pT2a	25	38,5
pT2b	40	61,5

Степень анаплазии		
<i>G1</i>	9	13,8
<i>G2</i>	45	69,2
<i>G3</i>	11	16,9
Категория N		
N0	65	100
Категория M		
M0	65	100
ХПН	-	-
Хронический пиелонефрит	2	2,4
Хронический цистит	22	26,2
Гидронефроз	1	1,2
ДГПЖ	23	34,5
Хронический уретрит	6	9,5
Хронический простатит	14	21,4

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Основные параметры, включая пол, возраст, а также степень клеточной анаплазии, распределены в когортах равномерно. Таким образом, группы, отобранные для сравнения, сопоставимы (таб. 6).

Таблица 6. Связь между характеристиками пациентов обеих групп

Параметр	Основная		Контрольная		P	χ^2
	Число	%	Число	%		
Пол					p>0.0 5	0.691
мужчины	65	86,6	53	81,5		
женщины	10	13,3	12	18,5		
Степень анаплазии					p<0.0 1	14.21 3
<i>G1</i>		29,3	9	13,8		
<i>G2</i>	22	37,3	45	69,2		
<i>G3</i>	28	33,3	11	16,9		
	25					

Возраст						
До 65 лет	30	40	38	58,5	p<0.05	4.751
Старше 65 лет	45	60	27	41,5		

2.2. Лечение больных раком мочевого пузыря T2N0M0

2.2.1. Лечение пациентов основной группы

Всем 75 (100%) больным, вошедшим в основную группу, выполнена радикальная трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря. ТУР мочевого пузыря выполняли под перидуральной анестезией. Под контролем зрения, резектоскоп проводили в мочевой пузырь и производили цистоскопию, оценивая локализацию, количество и размеры новообразований. Последовательно выполняли электрорезекцию экзофитной части опухоли. Вторым этапом удаляли основание опухоли с захватом мышечного слоя и выполняли биопсию макроскопически неизмененного мышечного слоя. Окружающую слизистую удаляли на расстоянии 1-1,5 см от видимого края опухоли. Если опухоль располагалась в зоне устья мочеточника, последнее срезали петлей резектоскопа. При выраженном кровотечении из больших новообразований с широким основанием производили частичное удаление экзофитного компонента опухоли до ее основания (перпендикулярно к стенке мочевого пузыря) с захватом мышечного слоя, с последующей коагуляцией питающих сосудов в мышечном слое стенки мочевого пузыря. Добившись гемостаза в основании опухоли, продолжали электрорезекцию экзофитного

компонента. После удаления опухоли выполняли тщательный гемостаз. Операцию заканчивали установкой в мочевой пузырь катетера Фолея.

При гистологическом исследовании удаленного материала во всех 75 (100%) наблюдениях верифицирован переходно-клеточный рак с инвазией в мышечный слой – pT2a-2b. В основной группе адъювантное лечение не получал ни один больной.

2.2.2. Лечение пациентов контрольной группы

Всем 65 (100%) пациентам контрольной группы выполнялась радикальная цистэктомия, были применены различные методы деривации мочи. Распределение больных в зависимости от метода отведения мочи представлено в таблице 7.

При гистологическом исследовании удаленного материала во всех 65 наблюдениях верифицирован переходно-клеточный рак с инвазией мышечного слоя – pT2a-2b. Метастатического поражения регионарных лимфоузлов не обнаружено ни у одного пациента.

В контрольной группе адъювантное лечение не получал ни один больной

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от метода деривации мочи (n=65)

Метод деривации мочи	Число больных			
	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
Билатеральный уретеросигмоанастомоз по Goodwin-Belt Sorrentino	5	7,6	-	
Илеоцистопластика по Hautmann	5	7,6	-	-
Илеоцистопластика по методу VIP	1	1,5	-	-

Ортотопическая илеоцистопластика по Studer	9	13,8	3	4,6
Гастроцистопластика по Mitchell-Hauri	3	4,6	2	3
S-образная илеоцистопластика	19	29,2	5	7,6
Сигмоцистопластика (U- образным сегментом)	4	6,2	1	1,5
Y-образная илеоцистопластика	2	3	-	-
T-образная илеоцистопластика	1	1,5	-	-
Билатеральный уретеросигмоанастомоз по Mainz- pouch II	1	1,5	-	-
Уретерокутанеостомия	3	4,6	1	1,5

Чаще других были использованы ортотопические методы деривации мочи. В общем, они были выполнены у 55 (84,6%) пациента. Формирование ортотопического неоцистиса из сегмента желудка по методу Mitchell-Hauri выполнено у 5 (7,7%) больных. Ортотопическая ИЦП была выполнена у 50 (76,9%) пациентов. По методу Hautmann (W-образная) у 5 (7,7%), по Studer - у 12 (18,5%), S-образная - у 24 (36,9%), по VIP (Vesica Peale Padova) – у 1 (1,5%), Y-образная – у 2 (3%) и U-образная или ИЦП по методу Camey II была выполнена – у 5 (7,7%) больных. Ортотопическая T-образная илеоцистопластика была выполнена 1 (1,5%) пациенту.

При наличии противопоказаний для ортотопической цистопластики (необходимость уретерэктомии при вовлечении опухолью шейки МП у женщин, положительный хирургический край уретры (у мужчин и у женщин), дисфункция рибдосфинктера) пациентам выполнялась

континентная кожная деривация мочи. В общей сложности этот метод деривации мочи выполнен у 4 (6,1%) пациентов.

Пересадка мочеточников в сигмовидную кишку использовалась в основном на ранних этапах и была выполнена у 6 (9,3%) пациентов: по Goodwin-Belt Sorrentino - 5 (7,7%) пациентам, по Mainz- pouch II - 1 (1,5%) пациенту.

2.3. Методы статистической обработки данных

Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения до последнего дня наблюдения или смерти. Для статистической обработки все данные о пациентах и результаты лечения были формализованы с помощью специально 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 блока статистических программ "SPSS 11.0 for Windows". Использовали программы корреляционного, дискриминантного и регрессионного анализа. Кумулятивную наблюдаемую и скорректированную выживаемость оценивали по методу Kaplan-Meier (при расчетах скорректированной выживаемости учитывали больных, умерших только от рака мочевого пузыря). Различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox. Расчет отдельных статистических показателей (распределение случаев злокачественных новообразований по стадиям, летальности в течение года, ранжирование по частоте верификации и т.д.) проводился с помощью программного обеспечения «Популяционный раковый регистр» (ООО «Новел») и «МедИнфо-4», используя базу данных отдела медицинской

статистики опухолевых заболеваний СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». В совокупности база данных аккумулирует сведения первичных медицинских документов: регистрационных карточек больных злокачественными новообразованиями (ф. №030-6ГРР); выписок из медицинских карт стационарного больного злокачественным новообразованием (ф.№027-1/У).

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

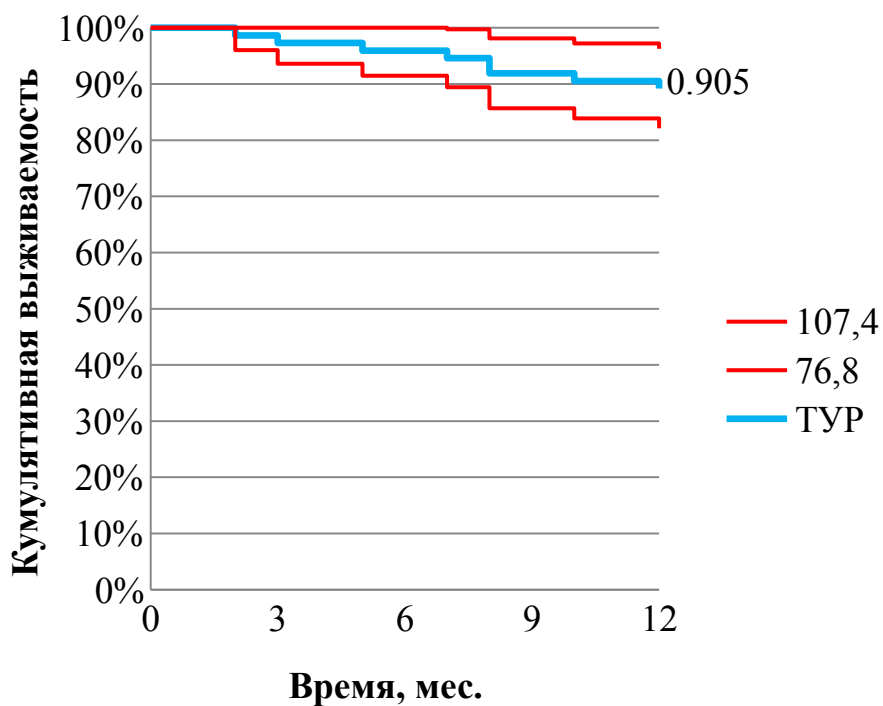
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T2N0M0

Ни в одном из 75 (100%) наблюдений не зарегистрировано осложнений трансуретральной резекции мочевого пузыря.

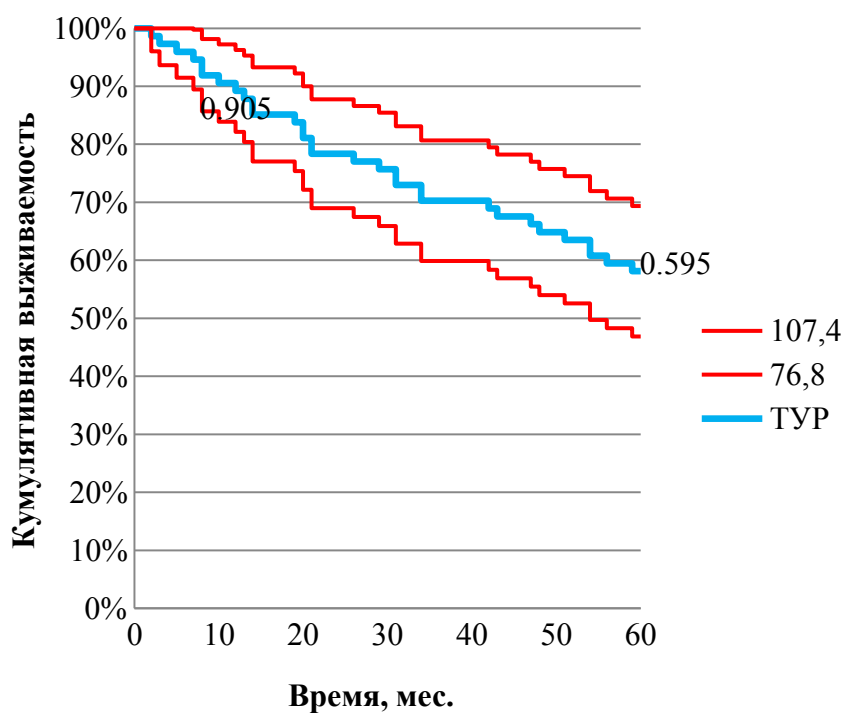
Медиана общей выживаемости (overall survival) основной группы составила $92,1 \pm 7,8$ мес. (95% ДИ 76,8-107,4). Общая годовичная выживаемость пациентов основной группы составила 90,5% (рис.2). Общая 5-летняя выживаемость составила 59,5% (рис. 3).

Рисунок 2. Кумулятивная общая годовичная выживаемость у больных раком мочевого пузыря при органосохраняющих операциях



Mean survival time (82<195)	Standard deviation	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)
92,113	7,815	76,796	107,430

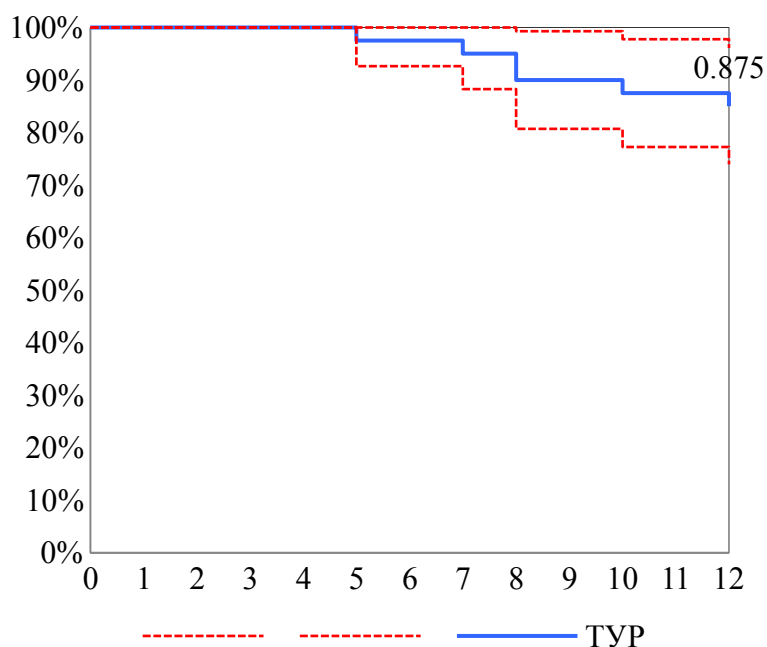
Рисунок 3. Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость у больных раком мочевого пузыря при органосохраняющих операциях



Двадцать семь (36%) из 75 больных, которым была проведена ТУР опухоли, живы без признаков болезни. 48 (64%) пациентов умерли: 41 (54,6%) пациентов от прогрессирования опухолевого процесса, 7 (9,3%) от причин, не связанных с основным заболеванием. Средний срок наблюдения 92,1 месяца.

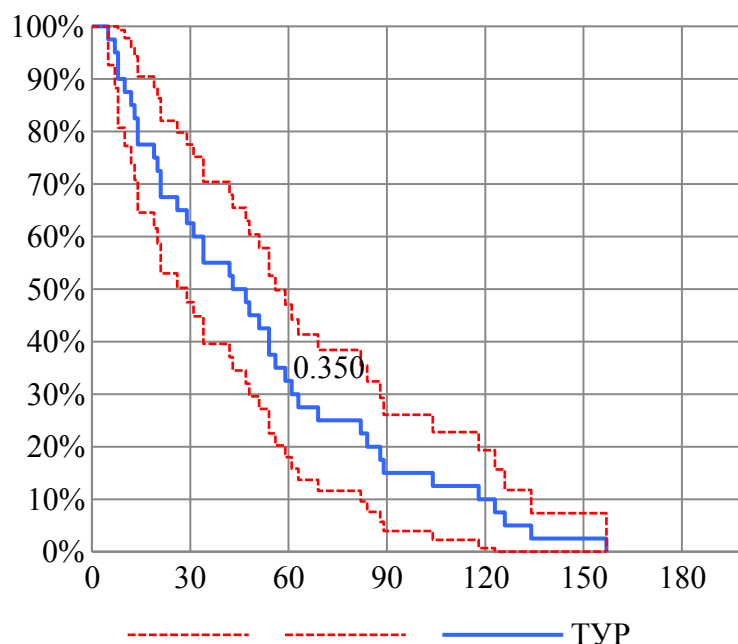
Скорректированная 1- и 5-летняя выживаемость составила 87,5 и 35% соответственно. Медиана скорректированной выживаемости составила $51,9 \pm 6,4$ мес. (95% ДИ 39,5-64,4) (рис. 4, 5).

Рисунок 4. Кумулятивная скорректированная одногодичная выживаемость у больных раком мочевого пузыря при органосохраняющих операциях



Mean survival time	Standard deviation	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)
51,950	6,350	39,504	64,396

Рисунок 5. Кумулятивная скорректированная 5-летняя выживаемость у больных раком мочевого пузыря при органосохраняющих операциях

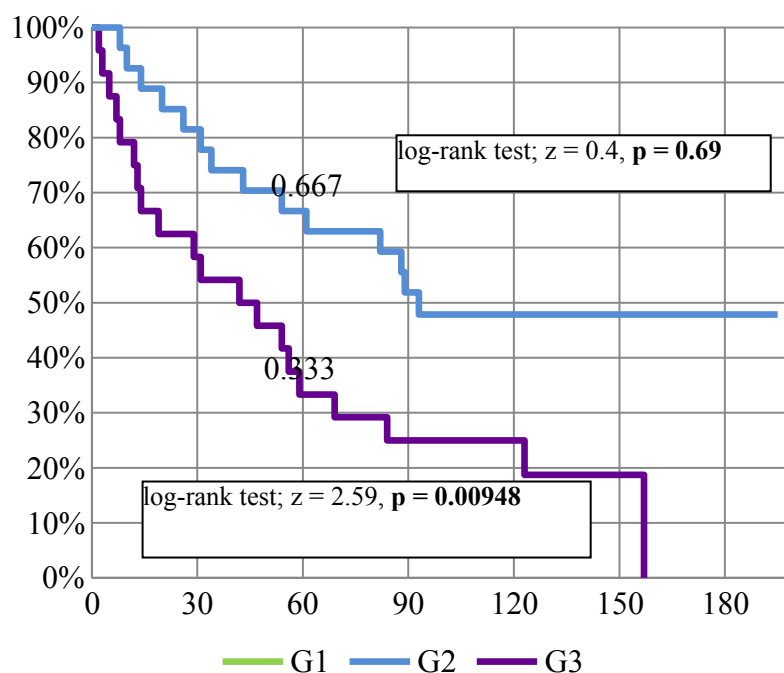


Степень клеточной анаплазии является важным прогностическим фактором у пациентов основной группы. Медиана ОВ в анализируемой группе (n=75) составила 87,6 мес. (95% ДИ 68,9-106,3). Так, 5-летняя общая выживаемость у пациентов с высокодифференцированной опухолью (n=22) составила 76,2%, с G2 (n=28) – 66,7%, G3 (n=25) – 33,3% (рис. 6).

Разница выживаемости пациентов с G1 и G2 опухолями не является достоверной (log-rank test; $z = 0.4$, $p = 0.69$), также как и разница G1 и G3 (log-rank test; $z = 1.76$, $p = 0.078$). Однако между выживаемостью G2 и G3 есть достоверная разница (log-rank test; $z = 2.59$, $p = 0.00948$).

Таким образом, степень дифференцировки опухоли является важным прогностическим фактором у пациентов с МИРМП.

Рисунок 6. Влияние степени анаплазии опухоли на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при органосохраняющих операциях: средняя ОВ 87,6 мес. 95% ДИ 68,9-106,3



G1 – высокодифференцированная опухоль

G2 – умеренно-дифференцированная опухоль

G3 – низкодифференцированная опухоль

Mean survival time (118<137)	Standard deviation	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)
87,630	9,547	68,918	106,341

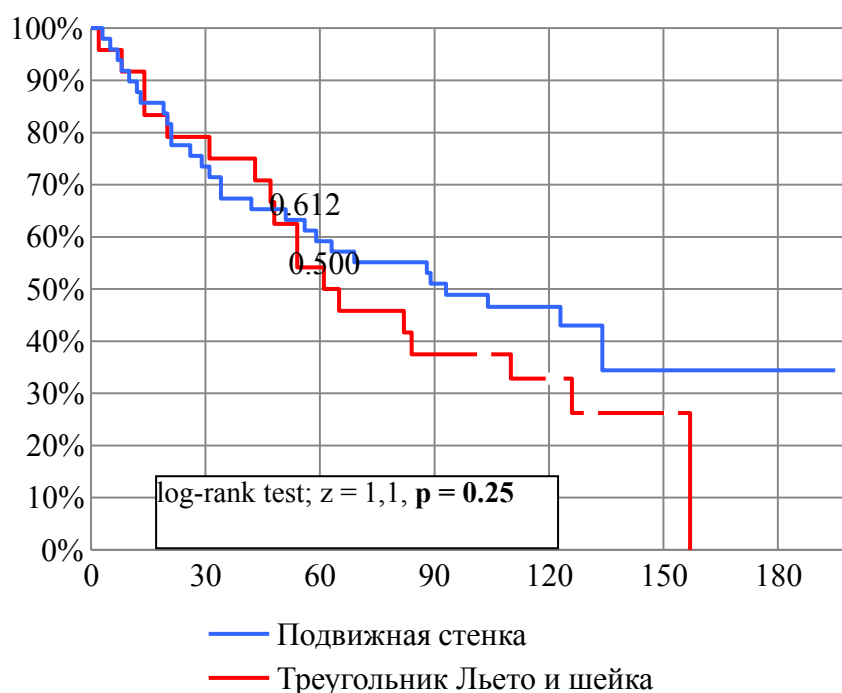
Самой частой локализацией рака мочевого пузыря в данном исследовании стала область дна (n=15, 20%) и левой стенки (n=15, 20%), вторыми по частоте стали опухоли задней стенки (n=12, 16%), а также новообразования треугольника Льео (n=12, 16%). Реже всего опухоль встречалась на верхней стенке (n=1, 1.3%) (таб. 8).

Таблица 8. Локализация опухоли у пациентов основной группы

Локализация опухоли	Число пациентов	%
задняя стенка	12	16
правая стенка	11	14,6
левая стенка	15	20
верхняя стенка	1	1,3
дно	15	20
шейка	9	12
треугольник Льео	12	16

Медиана ОВ в анализируемой группе (n=75) составила 92,6 мес. (95% ДИ 74,6-111,2). Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с локализацией опухоли на подвижной стенке мочевого пузыря составила 61,2% против 50% у пациентов с опухолью в области устьев мочеточников, треугольника Льео и шейки мочевого пузыря (log-rank test; $z = 1,1$, $p = 0.25$) (рис. 7).

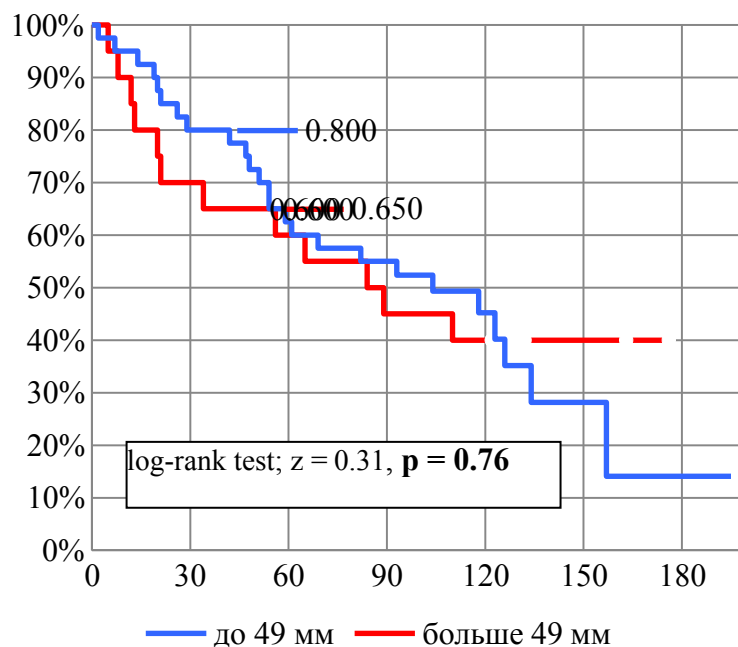
Рисунок 7. Влияние локализации опухоли на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при органосохраняющих операциях



Размер солитарных новообразований оказывает некоторое влияние на выживаемость пациентов. В данном исследовании превалировали

пациенты с размерами опухоли до 49 мм – 41 (66,1%), с опухолью больше 49 мм был 21 (33,8%) пациент. Медиана ОВ в анализируемой группе (n=62) составила 87,3 мес. (95% ДИ 71,2-103,3). 5-летняя общая выживаемость пациентов с размерами опухоли до 49 и больше 49 мм совпала и составила 60% (log-rank test; $z = 0.31$, $p = 0.76$) (рис. 8).

Рисунок 8. Влияние размера опухоли на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при органосохраняющих операциях

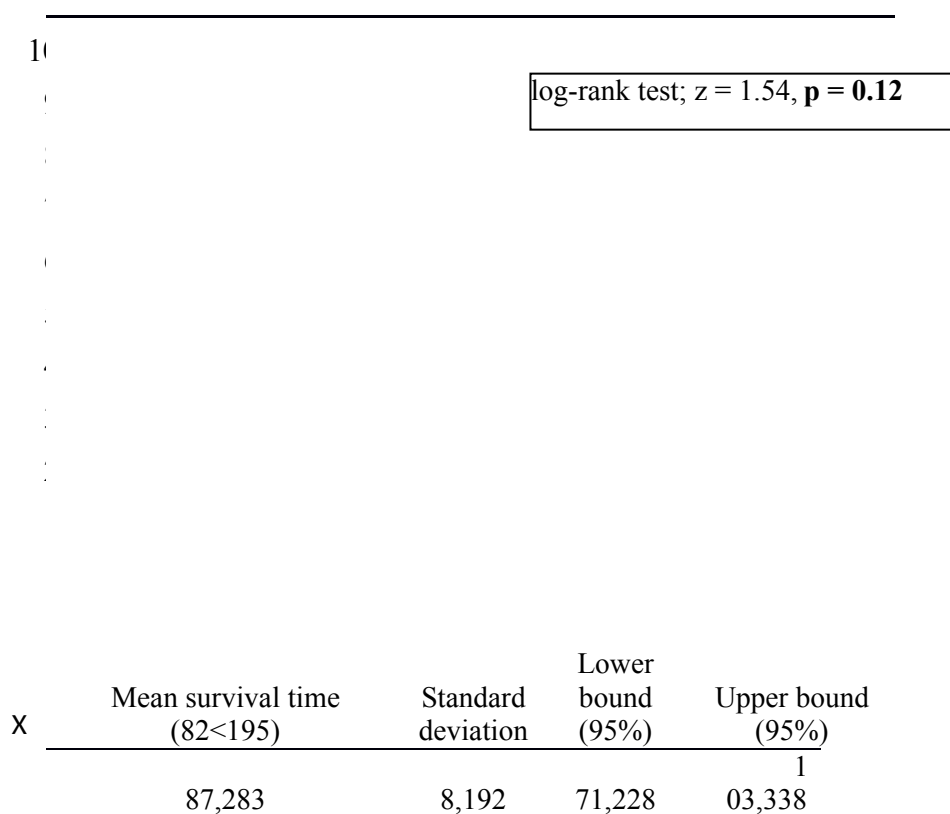


Mean survival time (82<195)	Standard deviation	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)

			103,33
87,283	8,192	71,228	8

Из числа пациентов с размерами опухоли до 49 мм (n=41) с множественными новообразованиями мочевого пузыря были 11 человек (26,8%). 5-летняя общая выживаемость пациентов с множественными новообразованиями составила 40%, пациентов с солитарным – 56,9% (log-rank test; $z = 1.54$, $p = 0.12$) (рис. 9). Таким образом, размер опухоли, а также их количество имеют определенное прогностическое значение у пациентов с МИРМП.

Рисунок 9. Влияние количества опухолей на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при органосохраняющих операциях



Среди всех пациентов основной группы (n=75), моложе 65 лет оказалось 30 человек (40%), старше 65 – 45 пациентов (60%). 5-летняя ОБ пациентов моложе 65 лет составила 53,6%, пациентов старше 65 лет – 59,1% (log-rank test; $z = 0.39$, $p = 0.7$) (рис. 10). Данные различия не являются достоверными ($p = 0.7$). Таким образом, возраст не оказывает влияние на прогноз пациентов и не может считаться достоверным прогностическим фактором. Данные результаты, вероятно, обусловлены значительной разницей числа пациентов в подгруппах.

Рисунок 10. Влияние возраста пациентов на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при органосохраняющих операциях

	Mean survival time (94<163)	Standard deviation	Lower bound (95%)	Upper bound (95%)	
x	85,831	12,096	62,124	109,538	

Таким образом, ТУР мочевого пузыря является методом лечения, ассоциированным с низким риском развития тяжелых осложнений и летальностью. Общая и скорректированная 5-летняя выживаемость в группе удовлетворительная и составляет 59,5% и 35% соответственно. Радикальная ТУР мочевого пузыря позволяет сохранить интактный мочевой пузырь. Прогностически благоприятными являются следующие факторы:

- Высоко-, умеренно-дифференцированная карцинома. Так, 5-летняя общая выживаемость у пациентов с высокодифференцированной опухолью (n=22) составила 76,2%, с G2 (n=28) – 66,7%, G3 (n=25) – 33,3%
- Локализация опухоли на подвижной стенке. Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с локализацией опухоли на подвижной стенке мочевого пузыря составила 61,2% против 50% у пациентов с опухолью в области устьев мочеточников, треугольника Лъето и шейки мочевого пузыря (p = 0.25)
- Размер опухоли до 49 мм. 5-летняя общая выживаемость пациентов с размерами опухоли до 49 и больше 49 мм совпала и составила 60% (p = 0.76)
- Наличие солитарного новообразования. 5-летняя общая выживаемость пациентов с множественными новообразованиями составила 40%, пациентов с солитарным – 56,9% (p = 0.12)

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T2N0M0

3.2.1. Осложнения цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0

Осложнения зарегистрированы у 36 (53,8%) из 65 больных раком мочевого пузыря T2N0M0, подвергнутых цистэктомии (таблица 9).

Самым частым осложнением в данном исследовании стало нарушение оттока мочи с развитием гидроуретеронефроза (ГУН): односторонний встречался у 17 (44,7%) пациентов, двусторонний – у 3 (7,9%). Суммарно у 20 (52,6%) пациентов было нарушение оттока мочи из ВМП. С целью декомпрессии обструкции ВМП, купирования инфекционно-воспалительного процесса, нормализации или улучшения функции почки в таких случаях показано выполнение ЧПНС.

Инфекционно-воспалительные осложнения встречались нечасто: мочевого перитонит наблюдался у двух (5,2%) пациентов, острый пиелонефрит и эпидидимит у 3 (7,9%) пациентов. Острая спаечная кишечная непроходимость наблюдалась у 3 (7,9%), недержание мочи у 2 (5,2%) пациентов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, также как и тампанада мочевого пузыря были зарегистрированы у 1 (2,6%) пациента.

Таблица 9. Осложнения у пациентов после цистэктомий

Осложнение	Число пациентов	
	Абс.	%
Острая спаечная кишечная непроходимость	3	7,9
Стриктура уретеросигмоанастомоза	1	2,6
Несостоятельность уретеронеоцистоанастомоза	2	5,2
Гидроуретеронефроз односторонний	17	44,7
Гидроуретеронефроз двусторонний	3	7,9
Мочевой перитонит	2	5,2
Острый пиелонефрит, эпидидимит	3	7,9
Вторично-сморщенная почка	1	2,6
Тампонада искусственного мочевого пузыря	1	2,6
Послеоперационная эвентрация	3	7,9
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	2,6
Недержание мочи	2	5,2
Всего	38	58,5

3.2.2. Выживаемость после цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0

Двадцать девять (44,6%) из 65 больных, подвергнутых цистэктомии, живы без признаков болезни. Тридцать шесть (55,4%) пациентов умерли: 29 (80,5%) пациентов от прогрессирования опухолевого процесса, 7 (19,4%) от причин, не связанных с основным заболеванием. Средний срок наблюдения 98,2 месяца.

Общая 1- и 5-летняя выживаемость 65 пациентов составила 79,7 и 53,1% соответственно. Медиана общей выживаемости $98,2 \pm 10,7$ мес. (95% ДИ 77,1 – 119,2) (рис. 11, 12).

Скорректированная 1- и 5-летняя выживаемость составила 53,6 и 7,1% соответственно. Медиана скорректированной выживаемости составила $19,3 \pm 3,8$ мес. (95% ДИ 11,8-26,8) (рис. 13, 14).

Рисунок 11. Кумулятивная общая одногодичная выживаемость у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии

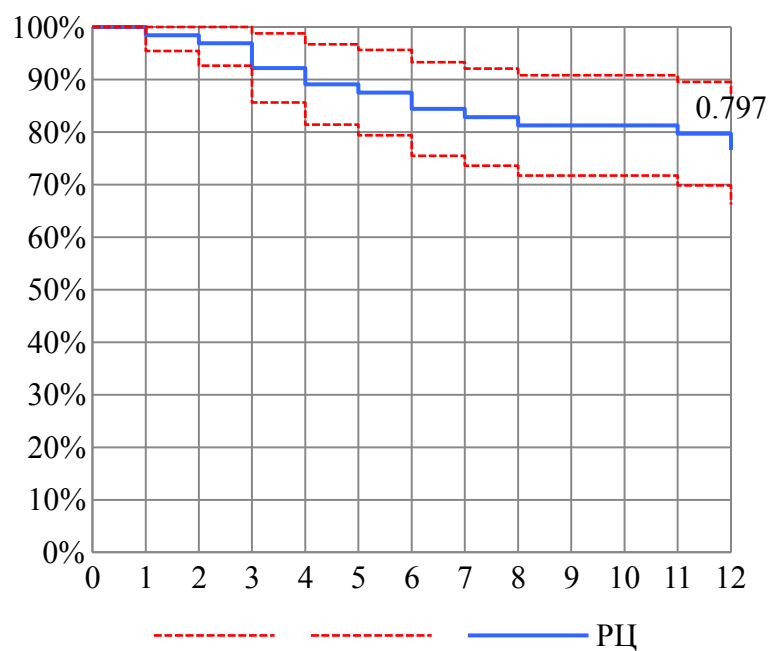


Рисунок 12. Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость у больных раком мочевого пузыря после цистэктомии

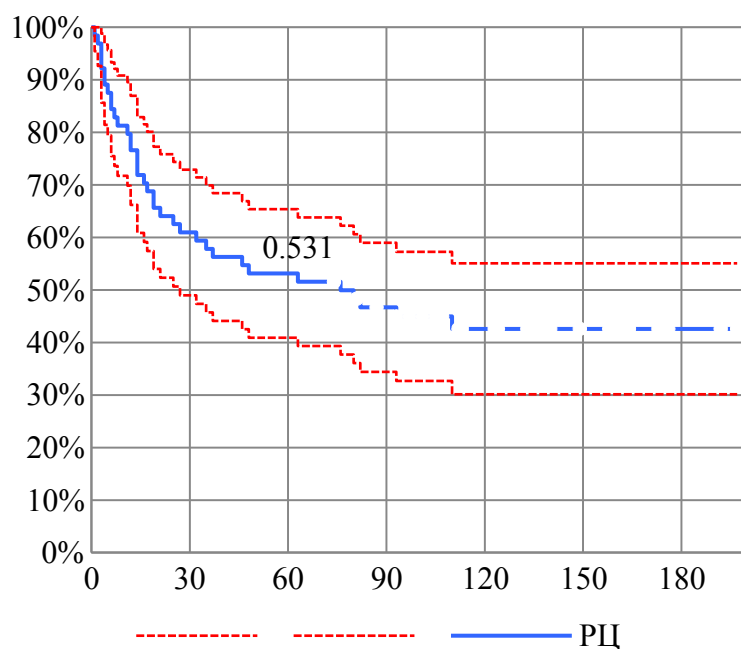


Рисунок 13. Кумулятивная скорректированная одногодичная выживаемость у больных раком мочевого пузыря T2N0M0 после цистэктомии

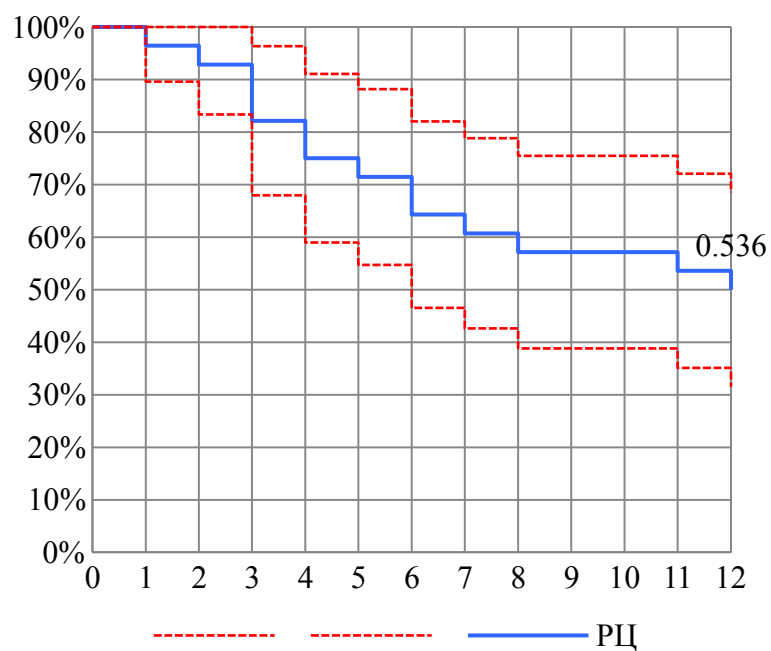
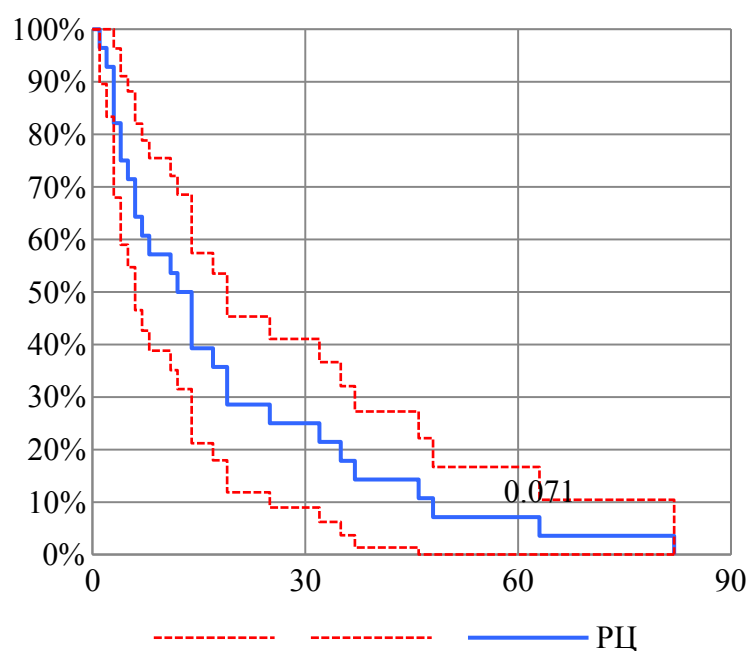


Рисунок 14. Кумулятивная скорректированная 5-летняя выживаемость у больных раком мочевого пузыря T2N0M0 после цистэктомии



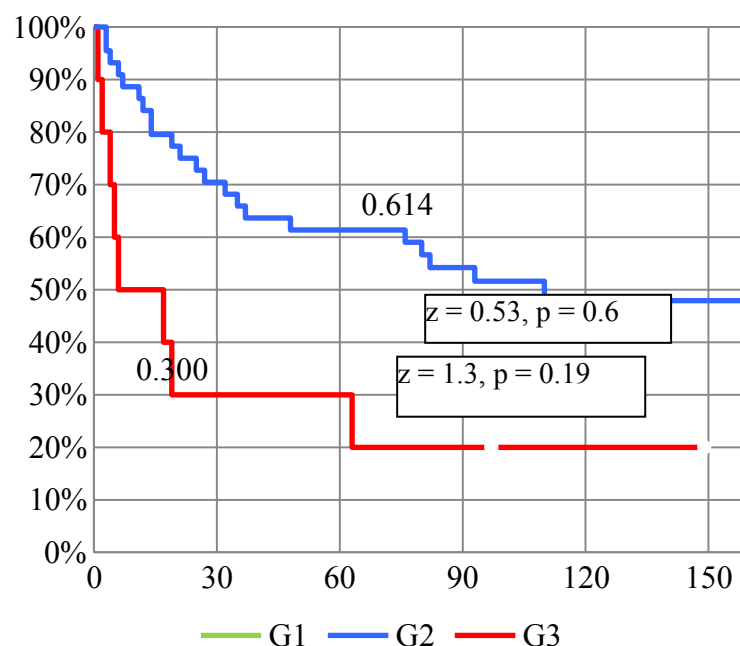
Пациенты контрольной группы по степени дифференцировки опухоли распределены следующим образом: таб. 10.

Таблица 10. Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	Число пациентов	Медиана выживаемости (мес.)	95% ДИ
высокодифференцированная (G1)	9 (13,8%)	63,3±23,9	16,5-110,3
умереннодифференцированная (G2)	45 (69,2%)	103,7±11,5	81,2-126,2
низкодифференцированная (G3)	11 (16,9%)	24,3±8,3	7,1-41,5

Разница выживаемости между G1 и G2 не является достоверной ($z = 0.53$, $p = 0.6$), G2 и G3 – достоверна ($z = 3.02$, $p = 0.00255$), G1 и G3 – недостоверна ($z = 1.3$, $p = 0.19$) (рис. 15). Степень дифференцировки опухоли является одним из важнейших параметров, оказывающих прогностическое влияние на продолжительность жизни пациентов.

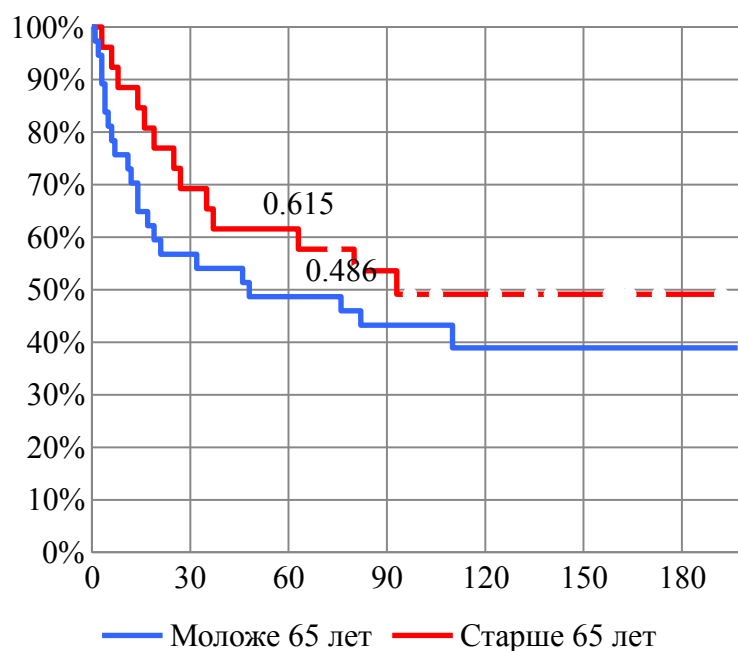
Рисунок 15. Влияние степени анаплазии опухоли на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость при выполнении цистэктомий



Медиана выживаемости пациентов в возрасте до 65 лет составила $84,8 \pm 13$ мес. (95% ДИ 59,2 – 110,4), старше 65 – $102,1 \pm 14,9$ мес. (95% ДИ 72,9 – 131,3).

Пациенты моложе 65 лет имели 5-летнюю общую выживаемость 48,6%, старше 65 лет – 61,5%, разница статистически недостоверна (log-rank test; $z = 0.72$, $p = 0.47$). Таким образом, возраст не оказывает достоверного влияния на продолжительность жизни пациентов после цистэктомии (рис. 16).

Рисунок 16. Влияние возраста пациентов на кумулятивную общую 5-летнюю выживаемость после цистэктомии



Отдаленная выживаемость больных моложе и старше 65 лет была равна 48,6% и 61,5% соответственно ($p=0,47$). Данные результаты, вероятно, обусловлены значительной разницей числа пациентов в подгруппах: до 65 лет – 38 (58,5%) пациентов, старше 65 – 27 (41,5%) пациентов.

Таким образом, цистэктомия - вид хирургического вмешательства, ассоциированный с высокой частотой периоперационных осложнений: зарегистрированы у 36 (53,8%) пациентов. Общая 1-, 5-летняя выживаемость составила 79,7 и 53,1% соответственно. Скорректированная 1-, 5-летняя выживаемость составила 53,6 и 7,1% соответственно.

3.3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ И ЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ T2N0M0

Учитывая принципиальные различия методов лечения, применявшихся в основной и контрольной группах, сравнение частоты осложнений и летальности не проводились.

3.3.1. Сравнительный анализ выживаемости после органосохраняющего лечения и цистэктомии у больных раком мочевого пузыря T2N0M0

Медиана выживаемости пациентов основной группы (n=75) составила $92,1 \pm 7,8$ мес. (95% ДИ 76,8 – 107,4).

Медиана выживаемости пациентов контрольной группы (n=65) составила $98,2 \pm 10,7$ мес. (95% ДИ 77,1 - 119,2).

Не выявлено достоверных различий наблюдаемой выживаемости больных, подвергнутых органосохраняющему лечению, по сравнению с пациентами, которым была выполнена цистэктомия. Одногодичная общая выживаемость больных основной группы составила 90,5%, контрольной – 79,7% (log-rank test; $z = 0.15$, $p = 0.88$) (рис. 17). 5 лет пережили 59,5% пациентов основной группы и 53,1% контрольной (log-rank test; $z = 0.15$, $p = 0.88$) (рис. 18, таб. 11).

Рисунок 17. Кумулятивная общая одногодичная выживаемость у больных раком мочевого пузыря без учета объема оперативного вмешательства

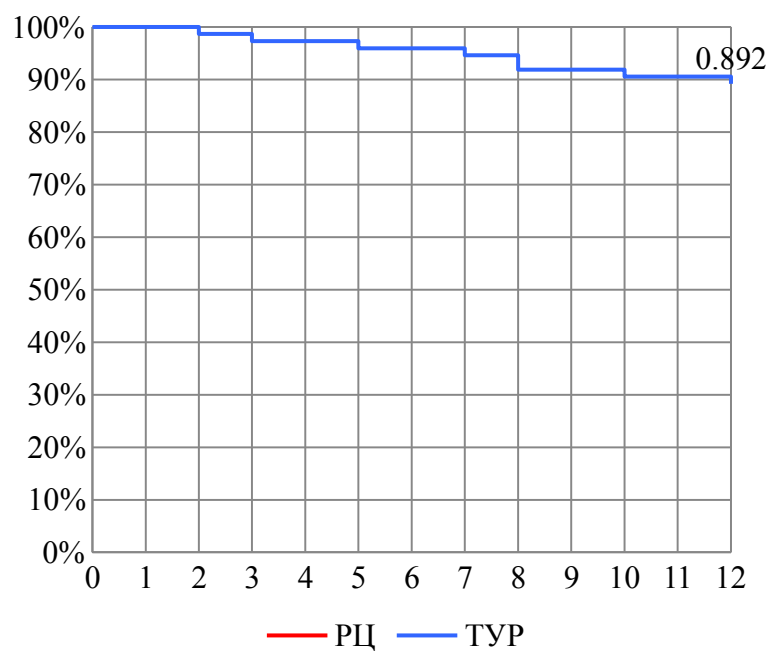
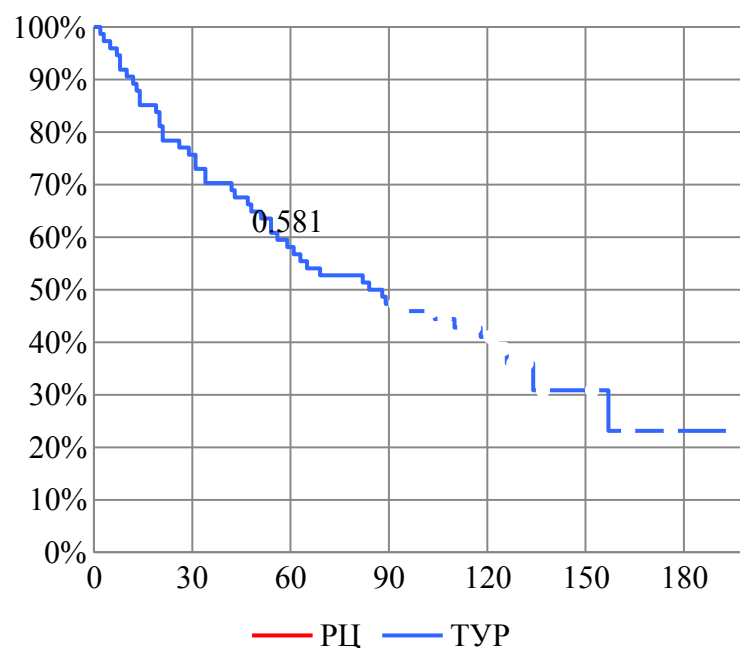


Таблица 11. Сравнительный анализ общей выживаемости в зависимости от метода лечения

Вид лечения	Медиана выживаемости (мес.)	95% ДИ	Одногодичная (%)	5-летняя (%)	P
ТУР	92,1±7,8	76,8 - 107,4	90,5	59,5	0.88
РЦ	98,2±10,7	77,1 - 119,2	79,7	53,1	0.88

Рисунок 18. Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость у больных раком мочевого пузыря без учета объема оперативного вмешательства



В основной группе от злокачественного новообразования умер 41(54,6%) человек, в контрольной – 29 (44,6%) пациентов.

Выявлено достоверное преимущество скорректированной выживаемости больных, подвергнутых органосохраняющему лечению, по сравнению с пациентами, которым выполнена цистэктомия. Одногодичная выживаемость пациентов основной группы 87,5%, контрольной – 53,6%. Пять лет пережили 35% и 7,1% пациентов соответственно (log-rank test; $z = 4.53$, $p < 0.001$) (рис. 19, 20, таб. 12).

Таблица 12. Сравнительный анализ скорректированной выживаемости в зависимости от метода лечения

Вид лечения	Медиана выживаемости (мес.)	95% ДИ	Одногодичная (%)	5-летняя (%)	P
ТУР	51,9±6,4	39,5 - 64,4	87,5	35	< 0.001
РЦ	19,3±3,8	11,8 – 26,8	53,6	0,7	< 0.001

Рисунок 19. Кумулятивная скорректированная одногодичная выживаемость без учета объема оперативного вмешательства

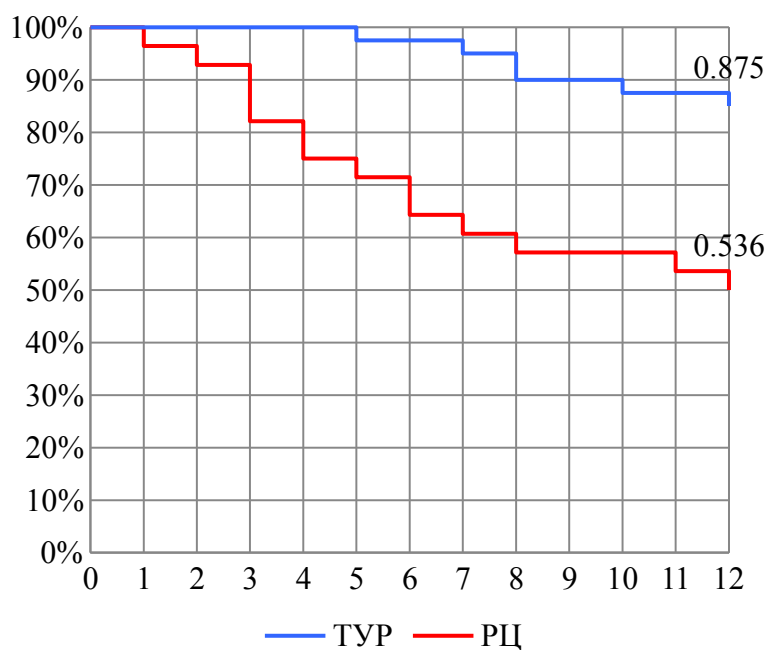
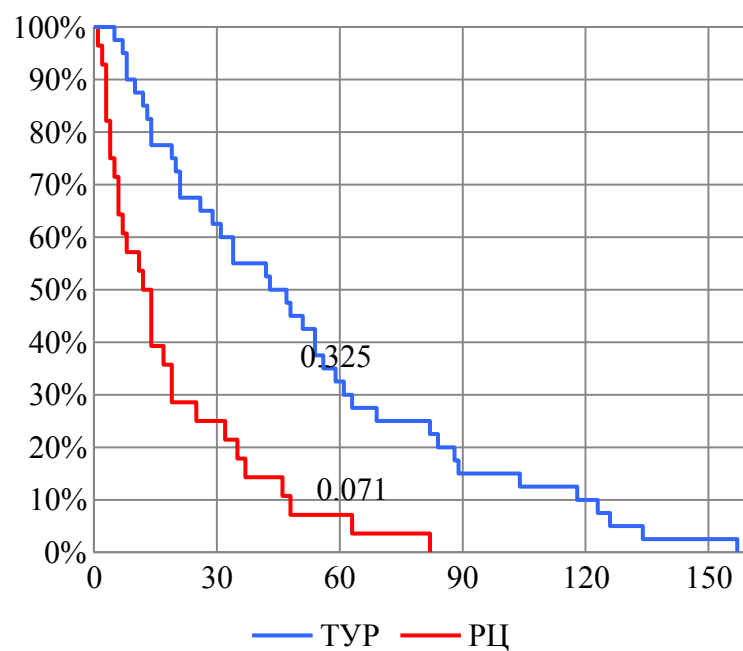


Рисунок 20. Кумулятивная скорректированная 5-летняя выживаемость без учета объема оперативного вмешательства



Не выявлено достоверных различий общей выживаемости между больными, подвергнутыми ТУР и пациентами группы контроля ($p=0.88$). Однако отмечено преимущество выживаемости больных, подвергнутых ТУР, по сравнению с пациентами после цистэктомии ($p < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Золотым стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является цистэктомия. Агрессивный хирургический подход позволяет добиться удовлетворительной выживаемости, однако приводит к резкому снижению качества жизни, обусловленному несовершенством применяемых методов деривации мочи, а также развитием импотенции [13]. В последние годы отмечается повышение внимания к вопросам качества жизни у онкологических больных и, как следствие, увеличение интереса к возможностям применения органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

В настоящее время существует много клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака мочевого пузыря. Однако не все из них основаны на результатах, получаемых в исследованиях, отвечающих всем требованиям доказательной медицины. Поэтому существуют достаточно противоречивые данные об эффективности разных лечебно-диагностических методов. Вследствие этого, разработка алгоритмов диагностики и лечения рака мочевого пузыря, основанных на принципах доказательной медицины, является очень актуальной задачей.

С целью сохранения мочевого пузыря и повышения качества жизни возможно проведение органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака. Такие операции могут также применяться при отказе пациента от цистэктомии либо при наличии у пациента противопоказаний к ней.

Мы провели сравнительный анализ результатов радикального удаления мочевого пузыря и лечения, направленного на его сохранение при переходном-клеточном раке T2N0M0. Данное исследование является ретроспективным. Серия наблюдений, включенных в нашу работу, не репрезентативна, однако полученные результаты являются обнадеживающими и требуют проведения дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака показало более высокую эффективность по сравнению с цистэктомией. Общая годовичная выживаемость пациентов основной группы достоверно не отличалась от контрольной (90,5 и 79,7% соответственно) ($p = 0.88$). Общая 5-летняя выживаемость также достоверно различались в исследуемых группах (59,5 и 53,1% соответственно). Скорректированная годовичная выживаемость основной группы оказалась достоверно выше контрольной (87,5 и 53,6% соответственно) ($p < 0.001$). Скорректированная 5-летняя выживаемость составила 35 и 7,1% соответственно ($p < 0.001$).
2. По результатам данного исследования, органосохраняющее лечение может быть рекомендовано больным раком мочевого пузыря T2a-bN0M0 с высоко- или умереннодифференцированными опухолями мочевого пузыря без ущерба скорректированной выживаемости. Возраст пациентов, локализация опухоли, а также ее размер не оказали достоверно значимого влияния на продолжительность жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ


Доказано, что применение органосохраняющего лечения позволяет сохранить интактный мочевой пузырь без ущерба выживаемости при длительных сроках наблюдения у большинства больных раком мочевого пузыря T2N0M0. Выявлено преимущество 5-летней скорректированной

выживаемости больных, которым выполнена ТУР мочевого пузыря, по сравнению с пациентами, которым удален мочевой пузырь. Выявлено, что оптимальным методом органосохраняющего лечения является радикальная трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Выработаны показания к применению данного вида органосохраняющего лечения, включающие наличие высококодифференцированной солитарной опухоли подвижной стенки мочевого пузыря диаметром менее 5 см.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики //Урология. — 2008. — №3. — С. 3–9.

2. Болотина Л.В., Русаков И.Г. Инвазивный рак мочевого пузыря: современные подходы к лечению // Рос.онкол. ж. — 2007. — №6.
3. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря// Утверждено на Заседании правления Ассоциации онкологов России.- М.-2014
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В./ Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)// М.: МНИОИ им. П.А. Герцена  филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015.
5. Карякин О.Б. Органосохраняющая тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против» // Практ. онкол. — 2003. — Т. 4, №4. — С. 252–255.
6. Коган М. И., Окорие Ч., Скориков И.И. и др. Есть ли место резекции мочевого пузыря в современной хирургии рака при T2?//Рак мочевого пузыря. Матер. 4-й Всеросс. конф. - М. - 2001. - стр. 115 116.
7. Колесников Г.П. Выбор объема операции при комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря.//Рак мочевого пузыря, атер. конф. 21-22 мая 1998 г. - Ростов-на-Дону. - 1998. - стр. 41-42.
8. Кудрявцев Л.А. Выбор метода оперативного лечения рака мочевого пузыря в зависимости от стадии и его локализации.//Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М. - 1976.
9. Кудрявцев Л.А., Кудрявцев Д.Л. Некоторые варианты транслобкового доступа при раке мочевого пузыря.//Урол. и нефрол. - 1996. - № 4. - стр. 32-34.
10. Кудряшов А.Г., Мальцев А.В., Серняк ЮЛ. и др. Оперативное и комбинированное лечение рака мочевого пузыря.//Онкология-2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ. - Киев. - 2000. - абс. 1130.
11. Лопаткин П.А., Мартов А.Г., Даренков СП. и др. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря.//Урол. и нефрол. - 1999. - № 1. - стр. 26-31.
12. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Результаты оперативного лечения больных раком мочевого пузыря./Урол. и нефрол, - 1997. - № 2. - стр. 25-28.

13. Матвеев Б. П. Рак мочевого пузыря / Клиническая онкоурология; под ред. Б. П. Матвеева. М.: Вердана, 2001. С. 243.
14. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Токтомушев А.Т. и др. Результаты органосохраняющих оперативных вмешательств и цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря.//Онкология-2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ. - Киев. - 2000. - абс. 1130.
15. Нечипоренко Н.А. Непосредственные и отдалённые результаты цистэктомии при местно-распространённых формах рака мочевого пузыря // Вопр.онкол. — 1985. — №2. — С. 58–63.
16. Поляничко М.Ф. Усовершенствование, диагностики и разработка восстановительных операций при хирургическом и комбинированном лечении злокачественных новообразований мочевого пузыря.//Автореф. дисс. докт. мед. наук. - Ростов-на-Дону. - 1980.
17. Семькин Ю.А. Аутопластика после расширенных резекций в - хирургическом и комбинированном лечении глубокоинвазивного рака мочевого пузыря.//Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Томск. - 1991.
18. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков АЛО. Алгоритм ультразвукового мониторинга больных с новообразованиями мочевого пузыря до и после оперативного лечения. - Казань. - 1996. - стр. 166.
19. Ситдыкова М.Э., Ситдыков Э.Н. Оценка эффективности органосохраняющих оперативных вмешательств при раке мочевого пузыря.//Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Матер. 2-й Всероссийской науч. конф. с участием стран СНГ 21-22 ноября, Обнинск. - 1997. - стр. 72-73.
20. Arnulf Stenzl a, Nigel C. Cowan Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines, 2011
21. Acebal Lucia J., Paez Borda A., Llorente Abarca C et al. Conservative treatment of muscle-infiltrating bladder tumors with TUR//Arch.Esp.Urol. - 1995. - v. 48. - N. 6. - pp. 579-585.
22. Babaian R.J., Johnson D.E., Liams et al. Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladderV/J.Urol. - 1980.-N. 16.-p. 142.
23. Barnes R.W. Bergman R.T., Hadley H.L. et al. Control of bladder tumors by endoscopic surgery .//J.Urol. - 1967. - v. 97. - pp. 864-868.

24. Barnes R.W., Dick A.L., Hadley H.L. et al. Survival following transurethral resection of bladder carcinoma.//Cancer Res. - 1977. - v. 37. - pp. 2895-2898.
25. Boise J.D., Engholm G., Kleinerman R.A. et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervixV/Radiat. Resum. - 1988,-v. 116.-N. 3.-p. 55.
26. Broecker N.R., Klein F.A., Hackler R.H. et al. Cancer of the bladder in spinal cord injury patientsV/J.Urol. - 1981.- v. 125.-pp. 196-197.
27. Chauvet B., Brewer Y., Felix-Faure C. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy.//J.Urol. - 1996. - v. 156. - N. 4. - pp. 1258-1262.
28. Cote RJ, Esrig D./ p53 and treatment of bladder cancer. Nature 1997
29. Crawford E.D., Wood D.P., Petrylak D.P. et al. Southwest Oncology Group studies in bladder cancer .//Cancer. - 2003. - v. 15. - N. 97 (8 Suppl). -pp. 2099-108.
30. Dandekar N.P., Tongaonkar H.B., Dalai A.V. et al. Partial cystectomy for invasive bladder cancer.//J.Surg.Oncol. - 1995. - v. 60. pp. 24 - 29.
31. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol 2009;55:177–86.
32. Dunst J., Rodel C, Zietman A. et al. Bladder preservation in muscleinvasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy.//Semin. Surg. Oncol. - 2001. - v. 20. - N. 1. - pp. 24-32.
33. El-Bolkainy M.N., Mokhtar N.M., Ghoneim M.A. et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma.//Cancer. - 1981. - N. 18.-pp. 2643.-2648.
34. Ferlay J, Shin HR, Bray F. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;
35. Fokkens W. Phenacetin abuse related to bladder cancer.//Environ Res. - 1979.-N. 20.-pp. 192-198.
36. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized

- with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003.
37. Hagan M.P., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twicedaily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy.//*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2003. - v. 1. -N.57(3).-pp. 665-72.
 38. Hall R.R. Transurethral resection and staging of bladder cancer. In: *Clinical management of bladder cancer.* - London, Arnold. - 1999. - pp. 67-94.
 39. Hall R.R., Roberts T., Powell P.H. et al. TUR and chemotherapy or radiotherapy for invasive bladder cancer.// *Prog Clin Biol Res.* 1988;260:605-12.
 40. Hautmann R.E., de Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup.// *J.Urol.* - 1999. - V. 161. - pp. 422 - 427.
 41. Henry K., Miller J., Mari M. et al. Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors.//*J.Urol.* - 1988. - v. 140. - pp. 964-967.
 42. Herr H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience.//*J. Urol.* - 1987.-v. 138.-pp. 1162-1163.
 43. Herr H.W. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome.// *J Urol.* - 2000.-v. 163.-pp. 60-61.
 44. Housset M, Maulard C, Chretien Y. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150e7..
 45. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009
 46. Jason A. Efsthathiou, Daphna Y. Spiegel / Long-Term Outcomes of Selective Bladder Preservation by Combined-Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer: The MGH Experience/ November 12, 2012

47. Kachnic L.A., Kaufman D.S., Griffin P.P. et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer//J.Clin.Oncol. - 1997.-v. 15. -pp. 1022-1029.
48. Kantoff Ph. W., Zietman A., Wishnow K. Bladder cancer. In: Cancer of medicine, ed. 5/ Ed. by J.F. Holland et al. - Lea&Febiger. - 2001. - pp. 1544-1558.
49. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000.
50. Kaufman D.S., Shipley W.U. Tri-modality therapy of invasive bladder cancer with selective organ sparing. In: Genitourinary Oncology - 2 ed. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scarding, W.U. Shipley, D.S. Coffey - USA: Lippincott Williams and Wilkins. - 1999. - pp. 505-512.
51. Kaufman D.S., Shipley W.U., Griffin P.P. et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer.//N.Engl.J.Med.- 1993. -v. 329. - N . 19.-pp. 1377-1382.
52. Koiso K., Shipley W., Keuppens F., Baert L. et al. The status of bladderpreserving therapeutic strategies in the management of patients with muscleinvasive bladder cancer.//Int.J.Urol. - 1995. - v. 2. - Suppl. 2. - pp. 49-57.
53. Kolozsy Z. Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumours .//Br. J. Urol. - 1991. - v . 67 - pp. 162 - 164.
54. Landis S.H., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics.//CA Cancer J.Clin. - 1999. - v. 49. - N. 8. - p. 31.
55. Matos T., Cufer T., Cervek J. et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing no approach).//Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. - 2000. - v. 15. - N. 2. - pp. 403-409.
56. Neal D.E., Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years.//Br.Med.J. - 1985. - V. 290. - p p . 1695 -1697.

57. Ojera A., Noguera-March A., Figueiredo L. et al. Tratamiento conservador con resección transuretral del cáncer de vejiga estadio T2: estudio retrospectivo.//Acta Urol.Esp. - 1989. - v. 13. - pp. 441-443.
58. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer.//Eur.Urol. - 2002. - V. 41. - N. 2. - pp. 105 - 112.
59. Parham Khosravi-Shahi*, Luis Cabezón-Gutiérrez, Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature, *Surgical Oncology* 21 (2012)
60. Parham Khosravi-Shahi*, Luis Cabezón-Gutiérrez/ Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: Review of the literature/Madrid, Spain/ *Surgical Oncology* 21 (2012)
61. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93.
62. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979 Jun;43(6):2532-9.
63. Robert S. Svatek, Colin P. Dinney./ *Bladder cancer. Molecular oncology*, Cambridge university press, 2014
64. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;
65. Scher H.I., Herr H.W., Sternberg C.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the M-VAC regimen.//Br.J.Urol. -1989.-v. 64.-pp. 250-256.
66. Silverman D.T., Hartge P., Morrison A.S. et al. Epidemiology of bladder cancer.//*Hematol. Oncol.Clin.North.Am.* - 1992. - v. 6. - N. 1. - p. 30.
67. Skinner D.Y., Lieskovsky Y. et al. Technique of creation of a continent internal ileal reservoir for urinary diversion.//*Urol.Clin.North America.* -1984.-N. 11.- p. 741.
68. Smith J.A., and Whitmore W.F. Regional lymph node metastases from bladder cancer.//*AJrol.* - 1981a.-V. 126. p. 591.
69. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.*

70. Solsona E, Iborra I., Ricos J.V. et al. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: prospective study.//*J.Urol.* -1992.-v. 147.-pp. 1513-1555.
71. Splinter TA, Scher HI, Denis L, The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group.//*J. Urol.* - 1992. - v. 147. - N. 3 - pp.606-608.
72. Steineck G., Hagman U.,Gerhardsson M. Et al. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urotelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87.//*Int.J.Cancer.*-1990.-N.45.-pp. 1006-1011.
73. Sternberg C.N., Pansadoro V, Calabro F, Schnetzer S, Giannarelli D, Emiliozzi P, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003.
74. Sternberg C.N., Pansadoro V. Chemotherapy and conservative surgery. In: *Genitourinary Oncology - 2nd ed.* Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scarding, W.U. Shipley, D.S. Coffey - USA: Lippincott Williams and Wilkins. - 1999.- pp. 497-505.
75. Stillwell T.J., Benson R.S., DeRemee R. et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis.//*Arthritis Rheum.* - 1988. - v. 31.-pp. 460-470.
76. Stockle M., Wellek S., Meyenburg W. et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement.//*Urology.* - 1996. - v. 48. - N. 6 - pp. 868-75.
77. Studer U.E., Bacchi M., Biedermann C. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial.//*J. Urol.*- 1994.-v. 152.-N. 1. —pp. 81-84.
78. Swanson D.A., Dinney P.N. Partial cystectomy for muscle-invasive transitional and squamose-cell carcinomaof the bladder- is it safe?//*J.Urol.*- 1998. - v. 157 (Suppl.). - abst. 824.
79. Sweeney P., Kursh E.D., Resnick M.I Partial cystectomy.//*Urol.Clin.North.Amer.* - 1992. -v. 19. -pp. 701-711.

80. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;
81. Tester W., Porter A., Asbell S. et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12.//*Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* - 1993. - v. 25. - pp. 783-790.
82. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 88-02. *J Clin Oncol* 1996.
83. Tsukamoto T., Fujioka T., Hatano T. et al. The results of long-term bladder cancer patient follow-up. The role of TUR in stage T1b and T2 bladder cancers.//*Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* - 1994. - v. 85. - N. 5. - pp. 760-767.
84. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001 Jan;165(1):47-50.
85. Zietman A.L., Shipley W.U., Kaufman D.S. et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy.//*Ann.Med.* - 2000. - v. 32. - N. 1. - pp. 34-42.
86. Zouhair A., Ozsahin M., Schneider D. et al. Invasive bladder carcinoma: a pilot study of conservative treatment with accelerated radiotherapy and concomitant cisplatin.//*Int. J. Cancer.* - 2001. - v. 20. - N. 6. - pp. 350-355.