

КАЗАХСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Нургалиев Нуржан Серикович

**«Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов
лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря»**

14.01.12 - онкология

**Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
академик НАН РК и РАН Арзыкулов Ж.А.**

Бишкек 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений	8
ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	19
1.1 Дескриптивная и аналитическая эпидемиология рака мочевого пузыря (мировые данные)	19
1.2. Факторы риска рака мочевого пузыря	23
1.2.1 Этническая принадлежность	23
1.2.2 Генетическая предрасположенность	24
1.2.3 Курение	26
1.2.4. Профессиональный риск	28
1.2.5 Диетические факторы.....	29
1.2.6 Ятрогенные или медицинские факторы	30
1.3. Современное состояние проблемы лечения рака мочевого пузыря...	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Материалы и методы эпидемиологического исследования.....	46
2.2 Дизайн и методы клинической части исследования	51
2.3 Методы лечения	55
2.3.1 Органоуносящее лечение	55
А. Радикальная цистэктомия в самостоятельном виде	56
В. Неoadьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) + радикальная цистэктомию.....	58
С. НАПХТ + НАДЛТ + радикальная цистэктомия	59
2.3.2 Органосохранное лечение	62
А. Мультимодальное лечение «по протоколу»	63

В. Мультимодальное лечение «с нарушением протокола».....	64
2.4 Критерии включения больных	65
2.5 Обследование больных.....	66
2.6 Изучение патоморфоза опухоли.....	67
2.7 Методика иммуногистохимического исследования.....	68
2.8 Статистическая обработка данных.....	70
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПО РЕГИОНАМ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	72
3.1 Анализ 10-летней динамики заболеваемости и оценка региональных, половозрастных особенностей распространения РМП в Казахстане.....	72
3.2 Этническая вариабельность рака мочевого пузыря в регионах Республики Казахстан.....	91
Заключение по 3-й главе диссертационной работы.....	101
ГЛАВА 4. ОКАЗАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	106
4.1 Основные онкологические показатели по РМП в РК.....	106
4.2 Оказание онкологической помощи пациентам с РМП в РК.....	109
Заключение по 4-й главе диссертационной работы.....	114
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО- ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	116
5.1 Общая клиническая характеристика и результаты лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.....	116
5.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов...	120
А. Фактор возраста.....	120
В. Степень дифференцировки опухоли.....	122

С. Глубина инвазии опухоли (категория Т).....	124
Д. Поражение лимфоузлов.....	126
Заключение по 5-й главе диссертационной работы.....	126
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОУНОСЯЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ (радикальная цистэктомия с или без неоадьювантной терапией).....	128
6.1 Общая характеристика пациентов в группе органоуносящего лечения.....	128
6.1.1 Отдаленные результаты в группе органоуносящего лечения.....	131
6.1.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов...	132
А. Влияние возраста.....	132
В. Степень дифференцировки опухоли.....	134
С. Категория Т (глубина инвазии опухоли).....	135
Д. Поражение лимфоузлов.....	137
6.2. Результаты лечения пациентов получивших органоуносящее лечение – в виде радикальной цистэктомии без НАТ.....	138
6.2.1 Общая характеристика в группе радикальной цистэктомии.....	138
6.2.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость.....	141
А. Фактор возраста.....	141
В. Степень дифференцировки опухоли.....	142
С. Глубина инвазии опухоли.....	143
Д. Поражение лимфоузлов.....	145
6.3 Результаты лечения пациентов получивших органоуносящее лечение – в виде радикальной цистэктомии с РЦЭ с неоадьювантной полихимиотерапией.....	146
6.3.1 Непосредственные результаты неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ).....	146
6.3.2. Отдаленные результаты органоуносящего лечения больных с	150

миРМП, получивших неoadьювантную полихимиотерапию.....	
6.3.3 Выживаемость пациентов в зависимости от прогностических факторов.....	152
А. Степень дифференцировки опухоли.....	152
В. Глубина инвазии опухоли.....	154
С. Поражение лимфоузлов.....	155
6.4. Результаты терапии пациентов, получивших органоуносящее лечение в составе неoadьювантной химиолучевой терапии.....	157
6.4.1 Непосредственные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии с последующей радикальной цистэктомией.....	157
6.4.2 Отдаленные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии с последующей радикальной цистэктомией.....	161
6.4.3 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов...	163
А. Фактор возраста.....	163
В. Степень дифференцировки опухоли.....	165
С. Глубина инвазии опухоли.....	166
D. Поражение лимфоузлов.....	167
Заключение по 6-й главе диссертационной работы.....	168
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОСОХРАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ.....	170
7.1 Общая характеристика и отдаленные результаты лечения пациентов с миРМП, подвергнутых органосохранному лечению.....	170
7.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов.....	174
А. Фактор возраста.....	174
В. Степень дифференцировки опухоли.....	176
С. Категория Т (глубина инвазии опухоли).....	177
D. Поражение лимфоузлов.....	178

7.3. Результаты лечения пациентов, получивших органосохранное мультимодальное лечение по протоколу.....	180
7.3.1 Клиническая характеристика и непосредственные результаты лечения.....	180
7.3.2 Клиническое значение белков апоптоза p53, bcl-2, белка пролиферации Ki67 при миРМП и оценка отдаленных результатов лечения в зависимости от уровня экспрессии онкомаркеров.....	184
7.3.3 Отдаленные результаты лечения.....	191
7.3.4 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов...	193
А. Фактор возраста.....	193
В. Степень дифференцировки опухоли.....	195
С. Категория Т (глубина инвазии опухоли).....	196
D. Поражение лимфоузлов.....	197
7.4 Результаты лечения пациентов, которым проведена комплексная терапия (не соблюден протокол мультимодального лечения).....	199
7.4.1 Общая характеристика и непосредственные результаты лечения....	199
7.4.2 Отдаленные результаты лечения.....	201
7.4.3 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов...	203
А. Фактор возраста.....	203
В. Степень дифференцировки опухоли.....	205
С. Категория Т (глубина инвазии опухоли).....	206
D. Поражение лимфоузлов.....	207
Заключение по 7-й главе диссертационной работы.....	208
ГЛАВА 8. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	211
8.1 Значение факторов риска и отдаленные результаты лечения в зависимости от тактики лечения миРМП.....	211

8.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органоуносящего лечения.....	214
8.3 Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органосохранного лечения.....	217
8.4 Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах лечения.....	220
8.4.1 Сравнение вариантов органоуносящего лечения (НАПХТ + РЦЭ, РЦЭ).....	222
8.4.2 Сравнение результатов органоуносящего лечения (НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ и РЦЭ).....	223
8.4.3 Сравнение вариантов органоуносящего лечения с неоадьювантной терапией (НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ).....	225
Заключение по 8-й главе диссертационной работы.....	226
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	228
ВЫВОДЫ.....	256
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	261
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	262

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АХТ – адъювантная химиотерапия

ВКО – Восточно-Казахстанская область

ГЦ – гемцитабин + цисплатин

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДИ – доверительный интервал

ЗКО – Западно-Казахстанская область

ЗНО – злокачественные новообразования

КазНИИОиР – Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

миРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

НАТ – неoadъювантная терапия

НАХТ – неoadъювантная химиотерапия

НАДЛТ – неoadъювантная дистанционная лучевая терапия

НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия

нмиРМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

ОР – относительный риск

ПХТ – полихимиотерапия

РК – Республика Казахстан

РМП – рак мочевого пузыря

РОД – разовая очаговая доза

РЦЭ – радикальная цистэктомия

СКО – Северо-Казахстанская область

СОД – суммарная очаговая доза

ТУР – трансуретральная резекция

ХТ – химиотерапия

ЮКО – Южно-Казахстанская область

MVAC – metotrexat, vincristine, adriablastine, 9yclophosphamide

SE – standard error, стандартная ошибка

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

РМП является одним из наиболее тяжелых ЗНО человека, и его частота достигает 50-70% среди опухолей мочеполовой системы. Статистические данные в настоящее время свидетельствуют о росте онкоурологических заболеваний, как в нашей республике, так и во всем мире, что и определяет актуальность данной проблемы.

Заболеваемость в странах Европы у мужчин составляет 18,8, а у женщин 3,4 на 100 тыс. населения (соотношение 5,5:1). Рак мочевого пузыря в структуре онкологических заболеваний США вышел на 4-5 место. В России заболеваемость составляет среди мужчин 11,3, среди женщин 1,6 на 100 тыс. населения (В.А.Ситиков, И.Г.Кожевников и др., 2006; Каприн А.Д., Старинский В.В., 2015). В Республике Казахстан по структуре онкологической заболеваемости на долю рака мочевого пузыря приходится 8,0% мужчин и 1,2% женщин (Д.Р.Кайдарова, Г.Т. Сейсенбаева и др., 2016).

По литературным данным, среди больных с впервые установленным диагнозом РМП 70% имеют поверхностную опухоль, 25% инфильтративную и 5% имеют метастазы (Б.П. Матвеев, 2003; Arolo A.V. et al., 2014). При этом, из 70% с поверхностным раком мочевого пузыря в 10-15% случаев разовьется инвазия (В.Н.Журавлев и соавт., 2006; Jemal A. Et al., 2011). Результаты различных исследований показывают, что в 50-90% случаев поверхностный РМП склонен к рецидивированию, причем у половины больных рецидивы возникают в течении первого года после проведенного хирургического вмешательства (А.А.Костин, С.В. Гармаш, 2006; Okada T. Et al., 2014).

В настоящее время стандартом радикального лечения инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия. Из всего разнообразия методов отведения мочи после цистэктомии предпочтение отдается различным

пластическим операциям по созданию нового мочевого пузыря из кишечника с восстановлением нормального акта мочеиспускания, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни. Предпочтительной техникой является ортотопическая илеоцистопластика (Studer, Hautman, Hemi Kock pouch и др), когда для удержания мочи используется сохраненный сфинктер уретры. В последнее десятилетие, несмотря на появление новых вариантов оперативного лечения обеспечивающих удовлетворительное качество жизни пациентов, методов комбинированного и комплексного лечения больных, не отмечается заметного прогресса в улучшении отдаленных результатов. По данным многочисленных публикаций, после радикальной цистэктомии общая 5-летняя выживаемость (без учета стадии заболевания) составляет 40-73% (С.И.Ткачев, К.М.Фигурин, С.В.Медведев, 2006; Каприн А.Д., 2014; Michaelson D., Zietman A., 2003; Ploeg M. Et al., 2009; Sakatani T. Et al., 2014). Продолжает оставаться острой проблема, связанная с появлением региональных рецидивов, которые наряду с отдаленными метастазами являются главной причиной смерти этой категории больных. Частота локальных регионарных рецидивов после радикальной цистэктомии ниже, чем после всех видов органосохраняющего лечения. Согласно различным литературным данным после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря у 50% больных могут развиваться отдаленные метастазы (Sternberg C.N., 1995; Shah S.K. et al., 2006; Shelley M., et al., 2011; Иванов С.Д., 2012). Поэтому принцип лечения больных раком мочевого пузыря должен складываться не только из оперативного вмешательства (радикальная цистэктомия), но и применением системной полихимиотерапии. Это связано с тем, что независимо от стадии заболевания у больного могут быть микрометастазы, выявление которых временно находится за пределами диагностических возможностей.

Одним из компонентов комплексного лечения является лучевая терапия, но, к сожалению, результаты традиционных методов лучевого лечения остаются

недостаточно удовлетворительными. Основной причиной этого является относительно высокая радиорезистентность РМП, требующая проведения значительных суммарных очаговых доз (СОД) ионизирующего излучения, что сопровождается увеличением количества лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря и окружающих его здоровых тканей. Плохим прогностическим фактором для проведения лучевой терапии является большой объем опухоли, стадия ТЗБ, мультифокальный рост опухоли или обструкция устья мочеточника на стороне поражения. В литературе мы встретили ряд работ, касающихся сочетания цистэктомии и лучевого лечения. В частности, в Институте урологии Объединенного Королевства, провели сравнение 5-летней выживаемости после предоперационной лучевой терапии с последующей цистэктомией, радикальной лучевой терапией и только цистэктомией. При этом, после лучевой терапии она составила 29%, при комбинации лучевой терапии и цистэктомии – 38%, после цистэктомии – 44% (Anderstrom С., Johansson S. Et al., 1983; von der Maase Н., et al., 2005; Khaled Н.М. et al., 2014). Ряд последующих исследований также не показали преимуществ предоперационной лучевой терапии по сравнению с радикальной цистэктомией. Использование лучевого лечения после хирургического вмешательства вызывает дискуссии, и общепринятыми показаниями для ее проведения на сегодняшний день являются случаи нерадикального удаления, при прорастании опухоли в соседние ткани, а также для снижения частоты местного рецидива (Халмурзаев О.А., Матвеев В.Б., Петерсон С.Б., 2012).

Инвазивный рак мочевого пузыря в настоящее время рассматривается как диссеминированное заболевание. Более половины этих больных умирают от отдаленных метастазов, которые в большинстве случаев присутствовали в виде микрометастазов в начале развития инвазии опухоли (Raghavan D., Shipley W et al., 1990; Коган М.И., 2012; El-Gehani F. Et al., 2014). Поэтому, одним из компонентов комбинированного лечения рака мочевого пузыря целесообразно

использовать химиотерапию. Использование химиотерапии до хирургического лечения предпочтительнее, т.к. поступление лекарственных препаратов к первичному очагу и зонам метастазирования будет лучше, вследствие сохранения естественных путей крово- и лимфооттока. Наиболее часто используемые при лечении инвазивного РМП схемами являются гемзар+цисплатин и M-VAC. Однако последняя имеет побочные действия и иногда сопровождается осложнениями, в основном гематологическими. В связи с этим вопрос о поиске метода, который позволил бы максимально снизить общую токсичность и усилить терапевтический эффект от проводимого лечения, сохраняет свою актуальность (Atreya Dash., et al., 2008; Shelley M., et al., 2011; С.Н. Исаева и др., 2012).

Назначение адъювантной химиотерапии основано на данных гистологического исследования, результатах хирургического вмешательства (радикальность операции) и прогностических факторах течения заболевания. Рандомизированные исследования показали, что адъювантная химиотерапия может удлинить безрецидивный период заболевания, однако не позволяет существенно увеличить продолжительность жизни (Б.П. Матвеев, 2003; Каприн А.Д., 2014).

Таким образом, лечение больных инвазивными формами рака мочевого пузыря остается наиболее актуальной, в то же время сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии. Остается много нерешенных вопросов по использованию химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением, нет четких критериев использования адъювантной и неадъювантной химиотерапии. Многообразие форм рака мочевого пузыря, подходы в лечении их, особенно инвазивных форм, объемы оперативных и комбинированных методов лечения диктуют необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Цель исследования: изучить основные закономерности распространения РМП в Республике Казахстан и улучшить результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Задачи исследования:

1. Выявить и изучить динамическую закономерность заболеваемости раком мочевого пузыря в Республике Казахстан с оценкой зависимости ее от этнических и половозрастных факторов.
2. Провести оценку динамики, трендов заболеваемости и географической вариабельности рака мочевого пузыря по регионам РК.
3. Оценить эффективность рутинных лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с верифицированным раком мочевого пузыря за 10-летний период по основным показателям статистики Республики Казахстан
4. Оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты различных вариантов органосохраняющего лечения при миРМП
5. Провести многофакторный анализ зависимости общей выживаемости больных раком мочевого пузыря от комплекса характеристик миРМП: глубины инвазии опухоли, степени дифференцировки, состояния регионарных лимфоузлов и возраста пациентов на показатели общей выживаемости.
6. Оценить роль неoadьювантной химио- и химиолучевой терапии в составе комплексного органосохраняющего лечения у больных миРМП по непосредственным и отдаленным результатам лечения
7. Определить характер и прогностическую информативность иммуногистохимических маркеров Ki67, p53 и bcl-2 в опухолевой ткани при миРМП
8. Оценить отдаленные результаты лечения органосохраняющей мультимодальной терапии с выполненным и нарушенным протоколом лечения.

9. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных миРМП, подвергнутых различным вариантам органоуносящего и органосохранного методов лечения

Научная новизна:

1. Настоящая работа является первой в изучении уточненной онкологической заболеваемости населения раком мочевого пузыря в РК с оценкой ее зависимости от регионального, этнического и половозрастного факторов. Изучение пространственных и временных характеристик рака мочевого пузыря могут явиться предметом теоретических исследований, дать определенные ключи к выявлению возможных факторов риска в развитии опухолевого процесса

2. Впервые проведен анализ эффективности применяемых в стране методов диагностики и лечения рака мочевого пузыря с оценкой отдаленных результатов по показателям смертности, годичной летальности и 5-летней выживаемости за 10-летний период

3. Проведен многофакторный анализ зависимости непосредственных и отдаленных результатов различных вариантов лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, выявивший влияние факторов риска (глубины инвазии, степени дифференцировки опухоли, поражения лимфоузлов и возраста пациентов) на выживаемость пациентов

4. Представлены результаты анализа прогностической информативности иммуногистохимических маркеров Ki67, p53 и bcl-2 в опухолевой ткани при миРМП

5. Изучена роль мультимодального подхода в лечении миРМП с исходом в органосохранное и/или органоуносящее оперативное вмешательство

Практическая значимость исследования:

1. Полученные в работе результаты позволят разработать объективную научную основу для определения диагностических критериев и групп повышенного риска на предмет развития рака мочевого пузыря.

2. Оценка различных подходов в мультимодальной терапии рака мочевого пузыря позволит дифференцированно подходить к выбору наиболее оптимального лечебного комплекса в каждом индивидуальном случае.

3. Результаты оценки значимости иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов позволят внедрить принципы индивидуализированного подхода в выборе терапии больных раком мочевого пузыря.

4. Используемая методика комбинированной терапии рака мочевого пузыря позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты.

5. Предлагаемый мультимодальный метод лечения планируется внедрить в областные специализированные медицинские учреждения, где проводится лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Личный вклад автора

Набор научного и экспериментального материала, проведение патентно-информационного поиска, регистрация впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря за исследуемый период, в том числе с использованием углубленных методов изучения факторов прогноза и статистическая обработка проведены лично автором.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Рак мочевого пузыря характеризуется повозрастной, географической и этнической вариабельностью.

2. Радикальная цистэктомия является наиболее приемлемым видом лечения миРМП, улучшающим отдаленные результаты выживаемости пациентов.

3. Применение неoadъювантных курсов системной полихимиотерапии с последующей цистэктомией приводит к увеличению медианы выживаемости больных.

4. Четкое соблюдение протокола мультимодальной терапии при органосохранном лечении способствует улучшению отдаленных результатов лечения.

Апробация результатов исследования.

Материалы диссертации доложены на:

- на V Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», посвященной 20-летию прекращения ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, 29 августа 2009г.;
- на VI съезде онкологов стран СНГ, октябрь 2010г. Душанбе;
- на VII Конгрессе Российского общества онкоурологов г. Москва, октябрь 2012г.;
- на международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Алматинского онкологического центра г. Алматы, 28 ноября 2011г.;
- на конференции онкоурологов стран СНГ 6–7 апреля 2012 года, г. Киев, Украина;
- на научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологической патологии» г. Минск, 12 декабря 2014г.;
- на V-съезде урологов Казахстана и I учредительном съезде урологов стран СНГ; - на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии и урологии» 26-27 марта 2016 года, г. Севастополь;
- на 3-м онкоурологическом форуме «мультидисциплинарный подход в терапии злокачественных опухолей мочеполовой системы» 19-20 мая 2017г., Шымкент;
- VI съезде онкологов Республики Казахстан (Алматы, Казахстан, 27-28 апреля 2017г.);
- на заседании ученого совета КазНИИОиР, протокол №8 от 12 октября 2017г.;

- на XII Конгрессе Российского общества онкоурологов г. Москва, октябрь 2017г.;

- на заседании экспертного совета многопрофильной хирургической Клиники «Almaty SEMA Hospital», 2 марта 2018г;

- на X съезде онкологов стран СНГ, г.Сочи, Россия, апрель 2018г.;

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу Казахского НИИ онкологии и радиологии, Западно-Казахстанского, Восточно-Казахстанского (Семейский регион), Южно-Казахстанского областных онкодиспансеров и Алматинского регионального онкологического диспансера.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 42 научных работ, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 инновационных патента РК: Инновационный патент №213 от 22.06.10 "Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря"; Патент №59405 от 03.07.2007 «Способ профилактики послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника».

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 301 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 80 рисунками. Библиография представлена 333 источниками: 109 на русском и 224 на английском языках.

ГЛАВА 1

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1.1 Дескриптивная и аналитическая эпидемиология рака мочевого пузыря (мировые данные)

Рак мочевого пузыря составляет 4% всех онкологических заболеваний, наблюдается тенденция к росту [4, 58, 109, 267]. РМП встречается чаще у мужчин, обычно старше 40 лет [141, 198]. Излюбленное место – шейка и мочепузырный треугольник (Льетто) [2, 59, 107, 270].

В большинстве стран мира РМП входит в число распространенных видов рака [196]. Так, РМП является седьмым самым распространенным видом рака в Великобритании (2011), что составляет 6% от всех новых случаев. У мужчин это является четвертой наиболее распространенной формой рака (23.6 на 100 000 случаев рака среди мужчин), в то время как у женщин занимает 13-е место (9,2 на 100 000 случаев рака среди женщин). В 2011 году там было выявлено 10 399 новых случаев РМП: 7452 (72%) у мужчин и 2947 (28%) у женщин. Соотношение по полу составило 25:10 [128]. Грубый показатель заболеваемости РМП составил 24 новых случаев на каждые 100 000 мужчин и 9 на каждые 100 000 женщин [247]. При этом половая принадлежность имеет влияние на прогноз болезни, результаты лечения и выживаемость [164].

Европейский уровень заболеваемости для мужчин, стандартизированный по возрасту, значительно выше в Англии, по сравнению с Шотландией и Северной Ирландией. Существовал значительный географический разброс заболеваемости РМП по всей Великобритании в 1990-х, с самыми высокими показателями в Трент и Уэст-Мидлендс, а самыми низкими в Восточной Англии [248].

Заболеваемость РМП тесно связана с возрастом, причем высокие показатели заболеваемости наблюдаются у пожилых мужчин и женщин. В

Великобритании между 2009 и 2011, в среднем 53% случаев были диагностированы у мужчин и женщин в возрасте от 75 лет и старше, и девять из 10 были диагностированы в возрасте 60 лет и более [248].

Возрастные коэффициенты заболеваемости постепенно растут с 50-54 лет, как у мужчин, так и женщин, с более резким ростом у мужчин в возрасте 60-64, и пик достигает у обоих полов в 85 лет и старше. Показатели заболеваемости выше у мужчин, чем у женщин. Самая высокая разница в соотношении полов отмечена в возрасте от 65 до 69 лет (37:10) [127].

Пожизненный риск рака – это оценка риска, что с момента рождения у человека может быть диагностирован рак в какой-то момент жизни. Этот риск в целом невысокий, а генетические факторы и образ жизни влияют на риск развития рака и поэтому риск для каждого человек разный [149]. В 2010 году в Великобритании, пожизненный риск развития РМП составил 1 к 40 для мужчин и 1 к 110 для женщин [248].

В литературе (Datta G.D. и др., 2009) имеются интересные сведения о том, что супружеский статус влияет на риск развития злокачественных опухолей, в т.ч. РМП. Оказалось, что женатые мужчины и замужние женщины имеют низкий риск развития, меньшую частоту смертности [155].

РМП является 5-ой наиболее распространенной формой рака в Европе, более чем 151 000 новых случаев диагностировано в 2012 году (4% от общего количества) [199]. А в мире РМП является 9-м наиболее распространенным видом рака, около 429 800 новых случаев диагностировано в 2012 году (3% от общего количества) [138, 212, 292]. Заболеваемость РМП самая высокая в Южной Европе и самая низкая в Западной Африке. Если сравнить с 2008 г., когда было зарегистрировано 386 тыс. новых случаев, то заболеваемость явно имеет тенденцию к росту [213, 291].

В Соединенных Штатах, почти 75 000 новых случаев заболевания и 16 000 смертей происходят каждый год из-за РМП [304, 318]. В развитых регионах,

таких как Северная Америка и Европа, это преимущественно уротелиальная карцинома. С 1985 по 2005 г. Количество случаев РМП, диагностированных в США, увеличилось более чем на 50%, в то время как с 1975 по 1996 год 5-летняя выживаемость увеличилась с 75% до 81% [304]. Смертность в нескольких западноевропейских странах показала аналогичные тенденции к снижению в течение последних двух десятилетий, но по-прежнему она растет в некоторых странах Восточной Европы [272, 305].

Самый высокий уровень заболеваемости РМП (оба пола) зарегистрирован в Бельгии (17,5), затем в Ливане (16,6) и Мальте (15,8). Замыкают список 20-ти стран с самой высокой заболеваемостью Чехия, Македония и Исландия с показателем 11,5 на 100 тысяч. При этом, заболеваемость у мужчин также самая высокая в Бельгии (31,0), а у женщин в Венгрии – 7,4 [166].

В России в 2012 г. Было зарегистрировано 13 015 больных РМП, в т.ч. по Москве 988 пациентов. Контингент больных, живущих 5 лет и более, составил по России 42 586 человек, а по Москве – 3015. Доля заболеваемости только трех основных онкоурологических локализаций (РПЖ, РП и РМП) за последние 10 лет (2003–2012 гг.) возросла до 12,1 % (более 58 тыс. человек) в сравнении со всей группой онкоурологических ЗНО в 2003 г. (9,4 % – 43 тыс. человек). Контингент больных с ЗНО, состоящих на учете на конец 2012 г., в России составляет без малого 3 млн. человек (более 2% населения страны). В Москве доля впервые заболевших онкоурологических больных в 2012 г. Составила 1/6 часть (16,5%) от общей заболеваемости ЗНО и почти 1/5 (18,5 %) от общего числа состоящих на учете онкологических больных (Широкоград В.И. и др. 2013) [102, 105, 106].

По мнению К.D. Sievert с соавторами (2009) высокая частота распространения, природа опухоли, склонность РМП к рецидивированию, обуславливают большие затраты, что ложится бременем на финансовые возможности государств [293].

М. Vabjuk и соавторы (2011), А. Stenzl и соавторы (2011) считают, что, несмотря на то, что 75% больных при первичной постановке диагноза имеют не инвазивный рост опухоли, у них развиваются очень часто местные рецидивы, даже после радикальной терапии. У 25% больных уже при поступлении имеется мышечная инвазия, что требует более агрессивных подходов, но исходы остаются неудовлетворительными [116, 303].

С. Bosetti и соавторы (2011), показали, что по данным некоторых регистров заболеваемость даже несколько упала, что связано со снижением воздействия причинных факторов, таких как курение и улучшение гигиенических профессиональных условий. Если в Великобритании уровень заболеваемости РМП несколько снизился, то за тот же период времени в США у белых он остается на стабильно высоком. Авторы при этом полагают, что, несмотря на определенные методологические погрешности в подходах к изучению, РМП остается большой проблемой, требующей профилактических мероприятий [127].

М. Ploeg (2009) считает, что глобальное повышение частоты заболеваемости произойдет в развивающихся странах, в первую очередь в Китае, где курение носит характер эпидемии. В настоящее время из 12 млн. человек, зарегистрированных по поводу рака, 6,7 выявлено в развивающихся странах. Сейчас имеется на учете 2,7 миллиона больных РМП [267].

Различия между странами могут отражать разницу распространенности факторов риска, использование скрининга и диагностических методов.

Существует доказательство того, что имеется небольшая ассоциация между заболеваемостью РМП и бедностью [234, 325]. Анализ по Европе показал, что в 2000-2004 гг. показатели заболеваемости у мужчин, проживающих в беднейших районах, на 20% выше, чем в небедных регионах. При этом у женщин этот процент был еще выше – 35%. В Шотландии (2006-2010 годы) разрыв ощущался еще более отчетливо – 45% [325]. По мнению других авторов, эти результаты не

являются неожиданными, так как некоторые факторы риска РМП, такие как курение, как правило, более распространены среди бедной части населения [241].

1.2. Факторы риска рака мочевого пузыря

1.2.1 Этническая принадлежность

В настоящее время эпидемиологами отмечается этническая и расовая вариабельность в распространении РМП [218, 286].

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РМП для белых мужчин колеблются от 19,9 до 20,5 на 100 000. Уровень заболеваемости среди азиатских мужчин значительно ниже – от 6,5 до 10,1, а у чернокожих мужчин еще ниже (5,6 – 9,6). Для женщин также наблюдается аналогичная картина – показатели у белых женщин колеблются от 5,7 до 6,0, а у азиаток и черных они варьируют от 1,3 до 2,7 и от 1,6 до 3,7 на 100 000, соответственно [309].

К эпидемиологическим терминам относится и «распространенность», которая означает число всех лиц, которым когда-то был установлен диагноз рака, и которые все еще живы на данный момент времени. Так вот, в Великобритании более 46 500 человек были еще живы на конец 2006 года. В США проживает около 500 тысяч больных РМП, в основном, это пациенты с неинвазивными формами роста (М.Н. Kamel, et al., 2012) [205].

Смертность обусловлена высокой частотой распространения мышечно-инвазивных и неинвазивных форм с неблагоприятным прогнозом. В 2008 г. Смертность от РМП в Европе входила в восьмерку ведущих стран [167].

Уротелиальный (переходно-клеточный) рак является преобладающим гистологическим типом в США и Западной Европе, где на его долю приходится около 90% РМП. В других районах мира, таких, как Ближний Восток, неуротелиальный тип является более частым, что частично связано с распространением шистосоматоза (Botelho M.C., et al., 2010) [129].

Nosain M. и др. (2012) на основе большого числа наблюдений (18 тысяч) и за 20 летний период (1988-2007 гг.) показали, что афроамериканцы и испанцы в США имеют более молодой возраст при постановке диагноза, чем белые и азиаты. При этом испанцы имели относительно других групп более большие размеры первичной опухоли ($p < 0,001$). У азиатов были распространены чаще поздние стадии, но опухоли с высокой дифференцировкой. Белые и азиаты имели низкий риск смертности по сравнению с афроамериканцами (OR=5,78, при 95% ДИ 5,67-9,1) [191].

В исследовании Lughezzani G., и др. (2010) показали, что среди белых, по сравнению с другими этническими группами, при раке мочевыделительной системы достоверно чаще ($p = 0,04$) определяются метастазы в регионарные лимфоузлы [232]. В другом исследовании Raman и др. выявили, что выживаемость среди белых выше, чем у афроамериканцев ($p < 0,001$), но не отличимая при сравнении с испанцами ($p = 0,07$) [271]. Такие изучения важны, т.к. демографическая ситуация во всем мире меняется, а в США в общей популяции испанцы и азиаты составляют уже 13% и 5%, соответственно [193, 241, 285, 312]. С данным феноменом связан и социально-экономический статус, влияющий на частоту заболеваемости в тех или иных этнических группах [147]. Подобную этническую вариабельность отмечают Vaishampayan U.N (2003) и при раке почки [313].

Роль инфекционных агентов в генезе РМП еще изучена недостаточно. Имеются единичные работы по влиянию различных инфекций, например, гонорейной у мужчин в исследовании Michaud D.S. (2007) [245], папилломавирусной в исследовании Li N. (2011) [228].

1.2.2. Генетическая предрасположенность

Факторы риска являются лучшими детерминантами в генетической предрасположенности и воздействии окружающей среды [110, 201, 203, 226].

Каждый фактор риска имеет определенное воздействие на частоту распространения и патофизиологию [182, 202, 251]. Этот феномен носит название этиологической фракции или атрибутивным риском. В большинстве случаев при РМП имеется конкретный этиологический фактор, а уменьшение воздействия канцерогена достоверно уменьшает частоту заболеваемости [162]. Поэтому, возможные различия в заболеваемости по полу связаны именно с таким воздействием (курение). A.R. Zlotta и др. (2011) считают, пока вторичная профилактика РМП (скрининг) еще обсуждается в популяциях с высоким риском, наиболее эффективной является первичная профилактика (уменьшение воздействия канцерогена) [333].

По мере старения общества, растет и число злокачественных опухолей, в т.ч. и РМП [314]. Понимание о генетике рака постепенно растет. Риск РМП в два раза выше у родственников первой линии. Имеются такие генетические факторы, как нестабильность N-acetyltransferase 2 (NAT2) и glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1), которые связаны с повышением риска развития РМП. Если при этом добавляется фактор курения, то ацетилирование резко усиливается, что усугубляет канцерогенез [171, 186]. В дополнение к этим исследованиям, Kiemeneu и др. (2010) показали, что в генезе неинвазивного РМП могут иметь нарушения в дифференцировке онкогена, ответственного за рост факторов роста фибробластов рецептора 3 (FGFR3) [208]. L.T. Guey и др. (2010) полагают, что кроме активации рецепторов FGFR3, могут иметь значение мутации соматические и герминогенные или половые [180].

Три крупных исследования по ассоциации геномов показали, что РМП сочетается с нарушениями в восьми генах (8q24.21, 3q28, 8q24.3, 4p16.3, 22q13.1, 19q12, 2q37.1, and 5p15.33) [209, 325, 277].

Rafnar T. И др. (2011) сообщили, что генетическая предрасположенность имеет отношение к гену SLCX14A (транспорт мочи), и связано с повреждением

поверхности эпителия канцерогеном (относительный риск = 1,17, с 95% ДИ 1,11–1,22) [269].

Генетическая предрасположенность также означает индивидуальную чувствительность к некоторым канцерогенам, главным образом, к табаку. Так, ферменты N-acetyl transferase (NAT1, NAT2) вовлечены в процесс биоактивации и детоксификации, т.е. в канцерогенез, и обнаружение такого генотипа у курильщиков достоверно повышает риск РМП (ОР=1.31; 95% ДИ, 1,01–1,70) [179].

Большинство исследователей полагают и верят, что изучение генетической предрасположенности и других факторов риска могут помочь в профилактике и стратегии скрининга [120, 121, 152, 174, 183, 217, 267].

1.2.3 Курение

Курение является важным и главным фактором риска развития РМП и ответственно примерно за 50% опухолей [134, 184, 189, 228]. При этом, по N.D. Freedman и др. у бывших курильщиков риск опасности равен 2,2 с 95% ДИ, 2,03–2,44; а у действующих курильщиков он равен 4,1 с 95% ДИ, 3.7–4.5) [170]. Табак содержит ароматические амины, такие как бета-нафтиламин и полициклические ароматические углеводороды [170]. По подсчетам, примерно 20% взрослого населения США и Европы являются курильщиками. В 50-х годах среди курильщиков преобладали мужчины, однако в 70-х и 80-х годах к ним присоединились и женщины. В настоящее время число их по полу стало примерно одинаковым, а заболеваемость у женщин имеет тенденцию к повышению [131, 261]. Это отражает тот факт, что латентный период для РМП равен 30 годам и более [132].

В свете уменьшения распространенности курения это явление было рассмотрено как рефлексивное из-за нескольких тенденций. Во-первых, курящее население изменяется, поскольку прекращение курения более распространено у

более образованных и более ориентированных на здоровье людей. Таким образом, люди, продолжающие курить, более вероятно, будут иметь другой риск. Во-вторых, составы табачных изделий (например, приправленные компоненты) изменились за эти годы с неясным эффектом на риск РМП. Снижение смертности от сердечной болезни привели к тому, что стало больше пожилых пациентов, болеющих раком, и которые возможно умирают от других причин [258].

Способ курения и тип табака влияют на риск РМП. Так, курение со вдохом в грудь увеличивает риск по сравнению со вдохом в рот [170]. Риск при употреблении темного табака превышает риск, чем при курении светлого табака, поскольку у первых есть более высокие концентрации N-нитрозоамина и 2-нафтиламина. С. Samanic и др. (2006) обнаружили, что если человек бросил курить светлые сорта табака, то риск в последующем значительно уменьшается, в то время как это не отмечалось в случае с темным табаком [281].

Экологическое влияние табачного дыма на здоровье также является фактором риска при РМП [130, 140]. В одном крупном исследовании показано, что у женщин, подвергнутых папиросному дыму в детском возрасте, значительно выше риск РМП, по сравнению с пассивным курением во время взрослой жизни (ОР=3.08; 95% ДИ, 1.16–8.22) [200]. Конкретные внутренние факторы и факторы окружающей среды для этих гендерных различий остаются неясными [328].

Прекращение курения может значительно повлиять на исходы лечения РМП [143, 188]. Недавно, Lammers и др. (2011) продемонстрировали, что безрецидивная выживаемость при этом лучше [218]. Такие же результаты получил Boström и др. (2008), которые обнаружили, что у курильщиков были худшие результаты выживаемости [128]. Точно так же Yafi и др. (2011) выявили, что курение было независимым прогностическим фактором [326]. Есть работы, в которых показано, что прекращение курения может даже снизить частоту рецидивирования РМП [143].

1.2.4. Профессиональный риск

После курения, основным фактором риска для развития РМП является профессиональное воздействие канцерогенных веществ, а именно, ароматических аминов (бензидин, 4-аминобифенил, 2-нафтиламин, 4-хлортолоудин) и полициклических ароматических углеводородов [150, 211, 216, 242, 264, 330]. Так, описано вредное воздействие дыма у профессиональных пожарных [181, 222, 233], химических красителей у парикмахеров [111, 154], дизельного топлива [123]. Примерно 20% всех случаев РМП связано с таким воздействием, главным образом в промышленных зонах, обрабатывающих краску, металл и нефтепродукты [139, 148, 172, 262, 308, 327]. Rushton с соавторами (2010) описывают профессиональное воздействие в отношении РМП у мужчин примерно в 7% случаев [278]. Исследование методом случай-контроль Samanic С.М. и др. (2006) обнаружило статистически значительно повышенный риск у мужчин, которые работали в полиграфической промышленности, в то время как сниженный риск был найден среди фермеров (ОР=5,4; 96% ДИ, 1,6–17,7) [281]. Проводились изучения по влиянию краски для волос в развитии РМП [173, 187, 215, 306]. Так, при исследовании методом случай-контроль, Koutros S. И др. (2011) не нашли явной связи между использованием краски для волос и риском РМП среди женщин. Однако, действительно были найдены доказательства взаимодействия некоторых типов краски с процессами ацетилирования (фенотип НАТ2), следствием чего повышался риск развития РМП (ОР=7.3; 95% ДИ), 1.6–32.6) [215]. В другом исследовании Ros M.M. и др. (2012) не нашли отношения между личным использованием краски для волос и уровнем РМП (ОР=0,87; 95% ДИ, 0,65–1,18) [275]. Описаны повышение частоты смертности у литовских рабочих занятых на производстве цемента [296].

1.2.5. Диетические факторы

Как и для всех ЗН, выделены ответственные факторы питания и для РМП. Потребление жидкости в развитии РМП еще изучается, и существуют противоречивые взгляды. Тем не менее предполагается, что употребление определенного количества жидкости может уменьшить воздействие канцерогена на уротелиальную ткань путем разбавления мочи [294, 316]. Но с другой стороны, некоторые авторы показали, что повышенное употребление жидкостей может повысить риск РМП [168, 246]. Так, Michaud D.S. et al. (2007) провели случай-контрольное обследование и обнаружили связь между повышенным приемом жидкостей (более 1,5 литров в день) и риском развития РМП, по сравнению с меньшим приемом (до 0,5 л в день) [243]. Хлорирование питьевой воды и вследствие этого повышение концентрации трихлорметанов рассматривается как вариант канцерогенеза (Marshall G., 2007; Villanueva et al. 2003) [240, 316]. Однако, недавние исследования опровергают данный факт (Ros M.M. et al.). Они провели изучение у 250 000 человек на протяжении 9 лет и выявили низкий риск (OR=1,12, где 95% ДИ=0,86-1,45) [274]. Некоторыми исследователями предлагается решение проблемы озонированием воды [144].

Возможное влияние кофе на риск развития РМП еще изучается. Так, Sala M. et al. (2000), Zeegers M.P. (2001), Villanueva et al. (2009) обнаружили незначительную связь между повышенным потреблением кофе и развитием РМП [280, 332, 318]. В недавнем мета-анализе (16 случай-контрольных и 3 когортных) Pelucchi et al. (2012) не обнаружили связь между РМП и употреблением алкоголя [264]. Примерно такие же результаты получил Donat S.M. et al. [161].

Кроме употребления жидкостей, также могут иметь влияние привычки и тип питания. Так, считается, что у большинства видов рака отмечена связь с повышенным употреблением мяса, особенно красного. Однако, при РМП таких доказательств нет. Недавнее исследование, проведенное примерно у

полумиллиона человек (в течение 9 лет), не обнаружило такой связи (F.L. Büchner, et al., 2011) [135].

Hotaling J.M. et al. (2011) анализировали последствия длительного употребления (6 лет и более) витаминов и минеральных комплексов примерно у 80 000 человек и не обнаружили какой-либо связи с риском РМП [192]. Также не было обнаружено связи между приемом витамина Е, селеном по данным триала SELECT и РМП в другом исследовании (Y. Lotan, et al. 2012) [231]. В небольшом случай-контрольном исследовании Brinkman M.T. et al. (2011) обнаружили снижение риска РМП при уменьшении потребления жиров [133]. Отсутствие связи между повышенным весом (индекс массы тела) и РМП было описано в исследовании E.E. Calle, (2003) [137].

1.2.6. Ятрогенные или медицинские факторы

Медицинское воздействие может оказать определенное влияние на генез опухолей мочевого пузыря, непосредственно прямым эффектом или косвенно в виде побочного действия лечения [119, 177, 296,190]. Так, например, РМП может возникнуть от воздействия ионизирующего излучения или фармакологических препаратов [108, 146, 175, 249, 282, 288, 327]. Сообщается о негативном влиянии анальгетиков и противовоспалительных средств с повышением риска развития РМП [169]. Хотя, в другом сообщении указывается на защитную роль анальгетиков [122].

Abern M.R. et al. (2013) обнаружили увеличение риска РМП при наружном облучении простаты у больных раком предстательной железы (ОР=1,70 при 95% ДИ 1,57 – 1,86) [110]. До этого Shah S.K. et al. (2006), Müller A.C. et al. (2007), Boorjian S. (2007) также описали повышение риска РМП после облучения простаты [290, 251, 124]. Два фармакологических препарата могут быть ответственными за развитие РМП: циклофосфамид, алкилирующий химиопрепарат, главным образом используемый при лечении лейкозов и лимфом

[256]. Использование уропротектора месна может уменьшить этот риск. Другой препарат пиоглитазон из класса тиазолидинов, применяемый при диабете, также может увеличить риск развития РМП (ОР=1,4, 95%ДИ 1,03 – 2,0) – MacKenzie T., (2011) [234], Mamtani R. (2012) [238], Colmers I.N.(2012) [151]. В другом исследовании J.D. Lewis (2011) тоже показано негативное влияние на мочевой пузырь оральных гипогликемических препаратов (ОР=2.2, 95% ДИ – 1,3-3,8) [226].

1.3. Современное состояние проблемы лечения рака мочевого пузыря

На современном этапе результаты лечения РМП в целом, удовлетворительные. Так, в США (SEER, 2011) 5-ти летняя выживаемость увеличилась с 70,1% в 1975 г. До 80,6 в 2006 г. Связано это, в первую очередь с тем, что доля больных раком *in situ* достигла 51%, а локализованных форм 35% [288].

Инвазивный РМП, на долю которого на момент первичного установления диагноза приходится около 30% опухолей этой локализации, характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высоким риском раннего возникновения экстраорганных очагов заболевания [54, 294]. Если больным инвазивным РМП не проводить противоопухолевого лечения, то более 85% из них умрут в течение ближайших 2 лет от прогрессирования процесса (Borden L.S., 2003) [126]. Кроме того, несмотря на потенциальную курабельность инвазивного РМП, при использовании только оперативного лечения, у половины оперированных больных развиваются отдаленные метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания [28, 29, 55, 57].

Лечение инвазивного РМП является трудной и далеко не всегда разрешимой задачей [17, 27, 30, 33]. Причина заключается в сложности своевременной диагностики и определения степени местного распространения процесса [16, 22, 25, 31, 34, 63, 103]. В некоторых случаях полезным оказывается

узкоспектральная видеофиброцистоскопия в диагностике миРМП [65]. Важное значение имеют также анатомические и физиологические особенности мочевого пузыря, биологические свойства опухолей из переходного эпителия, их мультицентрический рост [26, 32, 64, 104]. Как правило, положение осложняется возрастом больных и сопутствующими заболеваниями (Галеев Р.Х., 2003; Каприн А.Д., 2003; Гадзиян М. В., 2008) [19, 41, 18].

Истинно радикальным методом лечения РМП [20, 66 - 68], считается цистэктомия, однако она чревата высокой частотой осложнений, развивающихся как в ближайшие, так и в отдаленные послеоперационные периоды в силу отсутствия адекватной замены мочевого пузыря, а все существующие способы отведения мочи далеки от совершенства [28-29, 41, 69]. Выбрать оптимальный метод отведения мочи после цистэктомии или исключения мочевого пузыря практически весьма сложно. Об этом свидетельствует большое количество описанных в литературе методов деривации мочи [1, 35, 70, 82]. Однако ни один из них не имеет абсолютного большинства сторонников из-за травматичности вмешательства и тяжести послеоперационных осложнений [23, 24, 40, 71, 73].

Тем не менее, на сегодняшний день, благодаря современным методам хирургического вмешательства и накопленному опыту, радикальная цистэктомия все реже рассматривается как инвалидизирующая операция [37, 60, 72, 79, 82].

У 70% заболевших выявляют нмиРМП, причем у трети больных из данной группы при морфологическом исследовании верифицируют папиллярную форму Та- стадии без инвазии в субэпителиальную основу, а у 30% – Т1 или *carcinoma in situ* [38]. Частые рецидивы заболевания, особенно в течение первого года после трансуретральной резекции (ТУР), а также прогрессирование опухолевого процесса являются основными проблемами при терапии больных нмиРМП [36,

39, 62, 81]. С учетом этого факта профилактические мероприятия, направленные на снижение числа рецидивов, остаются актуальными [61].

В лечении миРМП необходимо учитывать, по мнению большинства авторов, различные прогностические факторы, в том числе молекулярные [79, 80, 83].

Nicholas D. James и др. (2012) было показано, что даже при выполнении больным радикальной цистэктомии, 5-летняя выживаемость при поражении регионарных лимфатических узлов составляет 15-20% и не превышает 35-40% при микроскопическом поражении лимфатического узла со стороны поражения [255].

Как правило, инвазивный уротелиальный рак является высокозлокачественной опухолью с быстрым темпом распространения на более глубокие слои органа, паравезикальную клетчатку, прилежащие структуры малого таза [93]. При увеличении инвазии прогрессивно возрастает частота вовлечения в процесс регионарных лимфатических узлов [95, 283].

На сегодняшний день в США и большинстве европейских стран радикальная цистэктомия с билатеральной лимфаденэктомией является стандартом лечения инвазивного РМП. Однако, несмотря на такой обширный объем оперативного вмешательства, у половины оперированных больных в течение ближайших 2 лет развиваются отдаленные метастазы [96], а по данным Niegisch G., (2012) половина пациентов погибает [254].

В России нет единого мнения об объеме хирургического вмешательства при инвазивном РМП [101]. Усовершенствование хирургической техники, в том числе лапароскопической [94] привело к расширению возможности выполнения больным ортотопического замещения мочевого пузыря с сохранением произвольного мочеиспускания, что, несомненно, улучшило качество жизни больных, подлежащих цистэктомии [1, 7, 89]. В ряде клиник наряду с радикальной цистэктомией достаточно широко выполняется чрезбрюшинная

резекция мочевого пузыря при степени распространенности опухоли T2NoMo. В послеоперационном периоде этим больным назначается химиотерапия [284]. Но химиотерапия может быть использована как после операции (адьювантная химиотерапия), так и до хирургического вмешательства (неoadьювантная химиотерапия) [97, 99, 100, 236]. Ответ опухоли на проведенную неoadьювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством является значимым прогностическим фактором в отношении выживаемости [46, 185, 303].

После удаления мочевого пузыря остро встает вопрос о выборе метода деривации мочи [15, 48]. Удержание мочи является неременным условием высокого качества жизни больного после цистэктомии [51]. На сегодняшний день создание ортотопического мочевого пузыря признается методом деривации мочи, обеспечивающей наилучшее качество жизни пациента [4, 14, 49, 50]. Но случаи рака мочевого пузыря с вовлечением в процесс простаты и проксимальной уретры делают невозможным выполнение ортотопического замещения мочевого пузыря. Некоторые авторы при невозможности выполнить ортотопическую пластику мочевого пузыря прибегают к созданию влажной уростомы (операция Брикера). Операция является технически более простой, больными переносится хорошо. Однако в послеоперационном периоде пациенты вынуждены постоянно носить накожный мочеприемник. В зарубежных странах операция Брикера является одним из самых часто выполняемых методов деривации мочи после цистэктомии. К сожалению, как утверждает Чернышев И.В. (2002), в большинстве регионов России нет возможности подбора надежного и качественного мочеприемника, а без этого качество жизни больных с наличием влажной уростомы крайне низкое [98]. Еще одним аргументом против создания влажной уростомы является то, что большинство больных, подходящих для этой операции, это люди пожилого и старческого возраста, которые не способны ухаживать за стомой, правильно применять мочеприемник.

Keegan К.А. и др. (2014) в недавно опубликованном изучении показал, что неоадьювантная химиотерапия на 20% повышает шансы провести радикальную цистэктомию [206]. A Sonpavde G. (2008, 2011), Niedersüss-Beke D. (2011), Heck M.M. (2010) подчеркивают положительную роль НАПХТ на основе платиносодержащих схем [298, 299, 253, 185].

Atreya Dash и др. указывают, что неоадьювантная химиотерапия на основе цисплатина улучшает показатели выживаемости у пациентов с инвазивным (в мышечный слой) РМП. При этом схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин) является стандартным режимом лечения. Последние данные показывают хорошую эффективность такого режима ХТ, как гемцитабин+цисплатин (ГЦ), тем более, что он вызывает меньшую токсичность. Авторы ретроспективно оценили эффективность неоадьювантного режима ГЦ перед цистэктомией с 2000 по 2006 гг. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. В послеоперационном периоде была проведена оценка патоморфоза опухоли, остаточной опухоли и степени инвазии. Были даны 4 цикла неоадьювантного режима ХТ в течение 4 недель (42 пациента). При этом 39 больных (93%) получили все 4 цикла. Стадирование было следующим: 26% имели T0, 36% <pT2. После режима MVAC (n=54), эффект был примерно такой же – 28% (T0) и 35% (<pT2) [115].

Okada T. И др. (2014) из госпиталя Rosai (Osaka) оценили эффективность неоадьювантной химиотерапии MVEC (метотрексат, винбластин, эпирубицин и цисплатин). Авторы отмечают, что низко-дифференцированные уротелиальные опухоли имеют плохой прогноз, а рецидив опухоли очень часто происходит после нефроуретерэктомии. У пациента 74 лет был диагностирован рак мочеточника (3 см) с помощью МРТ. Клинически была поставлена стадия T4N1M0. Биопсия подтвердила уротелиальную карциному, G3, pT1. Через 1 месяц размеры опухоли увеличились до 4 см. Были проведены 2 курса ХТ по MVEC режиму и достигнута частичная регрессия (87%). Затем была проведена ретроперитонеоскопическим

методом правосторонняя нефроуретерэктомиа, тотальная цистэктомия и удаление подвздошной клетчатки. Патологическое стадирование показало pT0. Исследование через 2 года показало, что данных за рецидив нет [256].

В другом исследовании Sakatani T. и др. (2014) из University Kyoto ретроспективно описали 11 случаев мелко-клеточного рака МП (1995 – 2010 гг). При этом 2 имели 1 стадию, 4 – II стадию, 2 – III, и 3 – IV стадии болезни. При этом все трое с 4 стадией имели отдаленные метастазы и общая выживаемость составила только 9,1 мес. (ранг 3,2 – 13,0 мес.). Из 8 пациентов с метастазами 3 получили НАПХТ и последовавшую за ней цистэктомию. Медиана выживаемости составила 85,5 мес. (ранг 38,0 – 102,8 мес.). Медиана выживаемости других 5 пациентов была равна 12,6 мес. (ранг 9,9 – 33,8 мес.). Т.е. статистическая достоверность различий была очень высокой ($p=0,024$). Авторы заключают, что необходимо проводить НАПХТ при не метастатическом РМП [279].

Von der Maase H. et al. (2002) из University Hospital, Aarhus (Дания) также считают, что схема MVAC является стандартным режимом лечения уротелиального рака на протяжении последних 15 лет. Токсичность данной схемы способствовало новым режимам. Авторы полагают, что перспективными могут оказаться такие новые средства, как таксаны и гемцитабин. Паклитаксел и доцетаксел могут дать хороший эффект от 7 до 56%. Комбинация паклитаксела и цисплатина, как показали при изучении у 104 больных, показали общий эффект в 61% случаев, полную резорбцию опухоли в 20%. Четвертая фаза 2-го исследования с использованием гемцитабина и цисплатина продемонстрировала эффект от 41 до 57%. В дальнейшем НХТ у 405 рандомизированных пациентов показали меньшую токсичность режима MVAC. Другие перспективные схемы, как считает автор, могут содержать комбинации ифосфамида, гемцитабина и цисплатина, при которых общий эффект может достигать 78% [320].

Arolo A.V. и др. (2014) из Национального института рака (США) считают, что НАПХТ инвазивного РМП остается не распространенной среди онкологов

страны, несмотря на убедительные данные о ее эффективности. Авторы провели опрос по сети MedOnco (медицинские онкологи) 83 урологических центров США, находящихся в системе ASCO (Американского общества клинической онкологии). При этом 52% этих центров были на академической основе. Неoadьювантная ХТ использовалась только в 42% случаев поражения РМП. Основными критериями такого лечения были – 3 степень соматического статуса, опухоль T2, отсутствие лимфососудистой инвазии и гломерулярная фильтрация менее 50 мл/мин. Режимы ХТ включали ГЦ (90%), метотрексат + винбластин + адриабластин + цисплатин (30%) и гемцитабин + карбоплатин (37%) [113].

Khaled H.M. и др. (2014) из Египта считают, что несмотря агрессивную локальную терапию, пациенты с местно-распространенным РМП имеют значительный риск развития отдаленных метастазов. Они изучили роль НАПХТ в режиме гемцитабин + цисплатин в лечении данной групп пациентов. В общем были анализированы 114 пациентов с впервые установленным диагнозом РМП (T3-4, N0-2, M0). Они получили 3 цикла ХТ ГЦ и затем проводилась морфологическая оценка. У пациентов, достигших полной ремиссии, проводилась еще 3 курса ХТ + лучевая терапия. Если опухоль уменьшилась до T1, то выполнялась трансуретральная резекция мочевого пузыря, затем проводилось еще 3 введения ГЦ и лучевая терапия. Пациенты с неполным ответом на ХТ подвергались радикальной цистэктомии + 3 цикла ГЦ. Результаты лечения показали, что общий ответ на ХТ составил 55,1%, а полная резорбция была в 28,6% случаев. Трех летняя общая выживаемость была равна 51,9%. Безрецидивная выживаемость составила 31,8%. Сохранение органа удалось достичь у 22,5% больных. Авторы заключают, что НАПХТ ГЦ не сильно улучшает выживаемость при местно-распространенных формах болезни, по сравнению только с цистэктомией. Однако, они отмечают, что при этом можно сохранить орган, что очень важно для качества жизни [207].

Ранее von der Maase Н. И др. (2000, Дания) в крупном исследовании показали результаты лечения местно-распространенного и метастатического переходного-клеточного рака уротелия. Пациенты с IV стадией получали гемцитабин 1000 мг/м^2 1, 8 и 15 дни, цисплатин 70 мг/м^2 во 2-й день или стандартный режим MVAC каждые 28 дней 6 циклов. Всего было рандомизировано 405 пациентов (ГЦ – 203 и MVAC – 202). Общая выживаемость была примерно одинаковой в обеих группах пациентов. Частота ответа при ГЦ была незначительно выше (49%), чем при втором режиме – 46%. Смерть от токсических осложнений составила 1% при ГЦ и 3% при MVAC. Однако, 3 и 4 степень анемии была несколько выше при первом режиме (27% против 18%, соответственно). Также тромбоцитопения была более выраженным при химиотерапии по схеме ГЦ, чем MVAC. Но в целом при режиме MVAC нейтропения, лихорадка, сепсис и мукозит статистически были достоверно выше, чем при схеме ГЦ. При оценке качества жизни выявлено, что у больных получивших режим ГЦ, жизненный статус был несколько лучше [319]. Подобные результаты, где гемцитабин с цисплатином более эффективен, чем MVAC, получили Terly В.А. и др. (2014), которые считают, что перспективным является добавление иммунотерапии и ингибиторов тирозинкиназы [308].

Позже von der Maase Н. и др. (2005) показали, что прогностическими факторами, влияющими на выживаемость больных, являются: жизненный статус (более 70 баллов), TNM стадирование (M0), низкий или нормальный уровень алкилированных фосфатаз, количество очагов поражения (менее 3) и отсутствие висцеральных метастазов [322].

Shelley М. И др. (2011) из Кардифф, Уэльс, считают, что прогноз при нерезектабельном, местно-распространенном РМП плохой. Клиническое управление в этих случаях состоит из паллиативной ХТ. В основном используют такие цитотоксические агенты как цисплатин, метотрексат, доксорубин и винбластин. Однако до сих пор остается проблема их токсического действия.

Поэтому авторы, поставили цель изучить действие гемцитабина при местнораспространенном раке МП. По Кохрэйновской базе был проведен поиск с 1966 по 2010 гг. Критерием выбора были статьи, электронные источники, посвященные данной проблеме. Было показано, что за исследуемый период было использовано 3 рандомизированных триала, где применялся гемцитабин + цисплатин. Первый триал сравнил ГЦ с MVAC и было показано, что общая выживаемость была значительно выше при ГЦ. Эпизоды сепсиса встречались реже (1% против 12%, $p=0,001$). Также реже отмечались токсические явления мукозита (1%, против 22%). Второй триал сравнил эффективность ГЦ и гемцитабин+карбоплатин, где первый режим оказался несколько лучшим в плане выживаемости, но разность была статистически не достоверной. Третий триал сравнил ГЦ м ГЦ + паклитаксел. И снова особых различий в результатах лечения не было (средняя общая продолжительность жизни равнялась 49 и 61 неделям). Был также один рандомизированный триал, где оценили эффективность лечения Гемцитабин+карбоплатин с режимом метотрексат+карбоплатин+винбластин. Первый режим оказался менее токсичным и выживаемость была также несколько лучше (38%, против 20%). Далее, авторы приводят анализ результатов еще одного крупного триала, где использовали гемцитабин + паклитаксел в течение 6 циклов. Практически не было различий в результатах лечения по показателям выживаемости – без прогрессии, без рецидива и общей. Таким образом, обзор показал, что ГЦ режим является самым лучшим и безопасным. При толерантности к цисплатину, он может быть заменен на карбоплатин [291].

El-Gehani F. И др. (2014) из Канады также использовали режим ГЦ в неoadьювантном режиме при РМП. Были изучены 160 пациентов с уротелиальной карциномой T2-T4. Из 160 больных 91 (57%) получили НАПХТ ГЦ и 69 (43%) подверглись радикальной цистэктомии. По сравнению с нелеченной популяцией, в 21% опухоль регрессировала до T0. Выживаемость коррелировала со стадией,

так при T3a или меньше общая выживаемость составила 48,8 мес., по сравнению с T3b, где она была равна 21,8 мес. ($p < 0,001$) [163].

Willis D.L. и др. (2014) из США считают, что нет конкретных правил для лечения микропапиллярного рака МП. Авторы провели обзор литературы и выявили, что лечение при данном виде опухоли не всегда носит одинаковый и систематический характер. Так, при размерах опухоли T1 примерно 78-81% пациентов подвергались радикальной цистэктомии. Резонно ставится вопрос об использовании неоадьювантной химиотерапии препаратами платины при микропапиллярном РМП [323].

Grossman H.V. (2003) из США сравнили результаты НХТ+цистэктомия с только цистэктомией. Были включены больные со стадией T2-T4, в возрасте до 65 лет. Изучены результаты в зависимости от глубины поражения (поверхностная инвазия или более глубокая распространенность), а также в зависимости от схем ХТ (метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин). В общем, 154 пациента получили только хирургическое лечение, а 153 – комбинированную терапию. Медина выживаемости только при хирургическом методе составила 46 мес., тогда как при комбинированном – 77 месяцев ($p=0,06$). Статистически достоверно было уменьшение частоты резидуальной болезни при комбинированном способе (38%), чем только после цистэктомии (15%) – $p < 0,001$ [178].

Cowan N.G. и др. (2014) из США показали, НХТ улучшает общую выживаемость при инвазивном РМП, что относится к первому уровню доказательности, но повсеместное внедрение данного метода остается еще недостаточным. Активные члены Общества урологов/онкологов снабдили анкетами, состоявшими из 20 вопросов. Был проведен дескриптивный статистический анализ. При этом, результаты опроса показали, что частота ответа составила 21%. Клинические стадии T3 и T4 наиболее часто рекомендуются для проведения НХТ (87%). Касательно показаний к НХТ были такие критерии, как

возраст и коморбидность (54%), что могло повлечь задержку для проведения операции (35%). В целом урологи онкологи в 90% случаев рекомендовали НХТ. Однако внедряли эту методику или действительно использовали ее только 30-57% респондентов [153].

Некоторые авторы сочетали использование НАХТ и АХТ при лечении РМП (Milowsky M.I. и др. 2008) [247]. Однако Hure M.C. с соавт. (2015) считают, что мнения о проведении АХТ дискуссионны, но она весьма эффективна (MVAC) при наличии метастазов в лимфоузлах после цистэктомии. Препаратом второй линии может быть новое химиотерапевтическое средство винфлюнин [195]. Последние исследования также показывают, что агрессивная полихимиотерапия в пред- и послеоперационном периодах вполне обоснованы даже у пожилых пациентов РМП (Rose T.L., 2015; Leveridge M.J., 2015) [276, 225].

Kim H.S. и др. (2015) проанализировали клинические данные 424 пациентов, которые подверглись радикальной цистэктомии с тазовой лимфденэктомией [210]. Неoadьювантную химиотерапию пациенты не получали (с 1991 и 2012). У 92 пациентов (21,7%) гистологически имелись метастазы в лимфоузлах. Было показано, что положительные лимфоузлы являются значительным независимым прогностическим фактором в отношении выживаемости (OR=3,54; 95% ДИ 1,77–7,08, $p < 0,001$). Авторы заключили, что при положительных лимфоузлах показана более агрессивная терапия в послеоперационном периоде. Такой же позиции придерживаются и другие авторы [223].

Balar A.V. и др. (2015) считают, что схемы НАХТ на базе цисплатина уже достигли своих целей, и сейчас необходимы новые препараты. Важным условием является биопсия тканей опухоли до ХТ и после нее, чтобы лучше понять механизмы ответа и резистентности [117, 118].

Osman M.A. с соавт. (2015) сравнили результаты лечения РМП после только радикальной цистэктомии и с НАХТ. Общая 3-летняя и

болезньспецифическая выживаемость составили 50% и 57% в группе с НАХТ, тогда как в группе без ХТ она была равна 40% и 43%, соответственно [260].

Рациональное использование химиолучевой терапии в предоперационном периоде позволяет провести органосохранное лечение. Так, Мак Р.Н. с соавт. (2014) анализировали 486 случаев мышечно-инвазивного и неинвазивного РМП. Медиана среднего возраста была равна 66 годам (ранг 34 – 93 лет). Клинически стадия Т2 была в 61% случаев, Т3 – 35% и Т4а – в 4%. При сравнении с лечением, где была выполнена только цистэктомия, результаты были заметно лучше – 5 и 10-ти летняя болезнь специфическая выживаемость была равна 71% и 65%, соответственно. Авторы полагают, что это может быть альтернативой радикальной цистэктомии, особенно у пожилых пациентов [236].

Vashistha V. И др. (2015) анализировали исследования, касающиеся лечения РМП по данным Медлайн с 2009 по 2014 гг. и выяснили, что имеется в настоящее время более 25 клинических триалов, в которых изучаются современные схемы ХТ, вакцинотерапии, лечение рапамицином, иммунотерапией и таргетными препаратами. Авторы полагают, что периоперационная парадигма с использованием ХТ, основанной на препаратах платины, может быть скоро изменена [314].

Считается, что рак *in situ* рефрактерен к действию химиотерапии. Parker W.P. и др. (2015) подтвердили данный феномен. Так, из 189 пациентов РМП, 59 (26,9%) имели рак *in situ*. Лечебный патоморфоз при этом у больных с преинвазивными формами наступил в 10,7%, что было статистически меньше ($p=0,02$), чем при инвазивных опухолях (26,3%). Однако это не влияло на результаты безрецидивной и общей выживаемости [262].

Kakutani S. И др. (2015) проспективно изучили эффективность доцетаксела, ифосфамида и цисплатина при метастатическом РМП. Выживаемость без прогрессирования составила в среднем 3 месяца (диапазон: 2-9,5 месяцев), полная выживаемость была равна 8,5 месяцев (6,5-18,75 месяцев). В 27% случаев был

достигнут определенный ответ на лечение – 4% полный и 23% частичный. В основном токсичность была 3-4 степени, которая проявлялась гематологическими событиями в виде лейкопении (77%), анемией (54%) и тромбоцитопенией (46%). Смертности не наблюдалось. Следовательно, данный режим ХТ вполне адекватен при метастатическом РМП [204].

Miyata Y. С соавт. (2015) продемонстрировали эффективность и безопасность системной химиотерапии, в т.ч. внутриартериальной. Были оценены результаты противоопухолевого эффекта у 163 пациентов – системной ХТ (n=34) внутриартериальной терапии (n=50) и комбинированной (интраартериальной + облучение) – 79 человек. Патологический полный ответ был получен в 17,6%, 22,0% и 43% случаев, соответственно. Мультивариантный анализ показал преимущество последнего подхода ($p=0,028$). Однако, побочное влияние внутриартериальной ХТ + облучение было более выраженным (36,7%), по сравнению с системной ХТ (9,8%) и внутриартериальной ХТ (16,0%) [249].

Южнокорейские коллеги (Lee C.Y. и др., 2015) предлагают тримодальный органосохраняющий подход в лечении МИРМП с негативными лимфоузлами. С 2004 по 2012 гг. они провели лечение у 70 пациентов (55 мужчин и 15 женщин, средний возраст 69 лет). Им была проведена ХТ, ЛТ и трансуретральная резекция. Была использована конформная и интенсивно модулированная техника облучения по 54 и 40 Гр. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (2 и 5 лет), были равны 65,7%, 51,9% и 50,8%, 39,9%, соответственно. Местно-региональные и отдаленные метастазы отсутствовали через 2 года у 69,8% и 73,5%, соответственно. В 10 случаях (20%) из числа имевших полный ответ развились рецидивы, три из которых были поверхностными, а в одном случае пришлось подвергнуть к цистэктомии [220].

Reese A.C. и др. (2014) отмечают полезность НАХТ в отношении рестадирирования. В проведенном исследовании в 9,7% случаев пришлось изменить

тактику лечения после НАХТ. При этом патогистологическая стадия четко коррелировала с клинической стадией ($p < 0,001$) [272].

В России в 2008 г. (Болотина Л.В.) была изучена комбинация гемцитабина и производных платины у больных местно-распространенным РМП, подлежащих радикальному хирургическому лечению. Установлено, что при глубине инвазии опухоли T2 и выше проведение комбинированного лечения в последовательности 2 курса ПХТ + операция + 3 курса ПХТ имеет преимущество перед последовательностью операция + 5 курсов ПХТ по показателям общей и безрецидивной выживаемости, а также времени до возникновения рецидива. Показано, что у больных с почечной патологией замена цисплатина на оксалиплатин в схеме лекарственной терапии при РМП не приводит к снижению клинического и морфологического эффекта [11, 12, 13].

Booth С.М. и др. (2014) провели ретроспективное когортное исследование в Онтарио (Канада), где 2994 пациента подверглись цистэктомии (1994-2008 гг.). НАХТ была проведена 129 (4%) и АХТ 19% больных. Пятилетняя выживаемость при НАХТ составила 25%, а после АХТ – 29%. В 82% случаев использовали цисплатин и в 14% карбоплатин. Режим гемцитабин применяли в 54%, а режим MVAC в 21% случаев. Авторы считают, что эффективность карбоплатина выше, чем других препаратов, и пациенты должны получать НАХТ в ранние сроки, как только это возможно [125].

Choueiri Т.К. и др. (2014) показали эффективность уплотненного режима ХТ – ddMVAC (dose-dense) при МИРМП. Пациенты имели T2-T4 стадии и в 49% случаев был достигнут полный патологический ответ. Радиологическая реакция была также выраженной, но биологический маркер ERCC1 не имел статистической значимости [145].

Plimack E.R. и др. (2014) предложили другой режим, т.н. ускоренный MVAC или «accelerated MVAC». При этом ХТ проводилась в течение 6, а не 12

недель. Режим оказался вполне толерантным, в основном наблюдалась токсичность 1 и 2 степени (82%). Тяжелой токсичности ХТ не было [266].

Sousa A., et al. (2014) использовали в неoadьювантном режиме внутривезикулярную ХТ с гипертермией (до 43 град в течение 60 мин) перед трансуретральной резекцией при МИРМП. Из побочных явлений наблюдались ирритационный симптом (33%), спазм мочевого пузыря (27%), боли (27%), гематурия (20%) и инфекции мочевых путей (14%). В течение 3-х лет рецидив был обнаружен в 15% случаев. Данное пилотное исследование показало свою эффективность и перспективность [301].

Таким образом, миРМП характеризуется неуклонным прогрессированием и частым рецидивированием [89, 90, 194]. Приблизительно в 30% случаев на момент постановки диагноза миРМП имеются неопределяемые метастазы и у 1/4 больных на момент выполнения цистэктомии определяются регионарные метастатические лимфатические узлы [44, 53, 88, 91, 157].

Основной метод лечения инвазивных форм РМП – это выполнение радикальной цистэктомии [165, 301]. Основные принципы изложены в Европейских рекомендациях по лечению РМП [116, 302]. Такой вариант «золотого стандарта» лечения обеспечивает 5-ти летнюю выживаемость у 50% больных [43, 45, 87, 92, 229]. С 80-х годов прошлого столетия стремительно развивающаяся системная химиотерапия и ее использование при уротелиальных опухолях позволили улучшить результаты стандартного хирургического лечения, и вместе с тем выбор в пользу органосохраняющих вариантов лечения стал более актуальным [40, 42, 52, 86, 299]. Однако, до начала 2000-х годов периоперационная химиотерапия в виде неoadьювантной, практически не использовалась [156]. А сейчас она применяется все чаще и эффективнее. Базовыми препаратами продолжают оставаться гемцитабин, цисплатин (карбоплатин), метотрексат и доксорубин [158 – 160]. Есть сведения об эффективности таргетных препаратов [176].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы эпидемиологического исследования

Нами были использованы статистические методы исследования по изучению заболеваемости ЗН на основании специальной Инструкции (Инструкция по составлению «Отчета о заболеваниях злокачественными новообразованиями» (форма № 7), утвержденная Приказом Агентства Республики Казахстан по статистике от 28. 05. 2003г. №12-г.).

Учет статданных осуществлялся на основе заполнения учетной формы «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» - форма №090/у (утвержден Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 ноября 2010 года № 907 «Об утверждении форм первичной медицинской документации организаций здравоохранения»). Нами были также использованы данные отчетов о заболеваниях РМП за период с 2004 по 2013 годы, которые составляются ежегодно областными и городскими онкологическими диспансерами на основании «Извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования».

В случае обнаружения у больного ЗНО первично-множественных опухолей, расположенных в разных органах или в одном, но имеющих различную гистологическую структуру, каждое новообразование регистрируется как отдельный случай, независимо от того, возникли они синхронно или метакронно. Если опухоли идентичной гистологической формы возникли синхронно в одном органе, но в разных его отделах (в соответствии с 4-х значными рубриками МКБ X-пересмотра), то они также учитываются как отдельные случаи заболевания.

«Извещение» заполняется не только на заболевания, выявленные при обращении больных в поликлинику за медицинской помощью, но также на ЗНО, выявленные:

- при целевых и других видах профилактических осмотров;
- при обследовании в стационарах;
- при операциях;
- при медицинских освидетельствованиях;
- при установлении диагноза ЗНО во время патолого-анатомических вскрытий (выявленные посмертно).

Онкологические диспансеры после проверки и оперативного использования «Извещений», поступивших из других организаций добавляли к ним «Извещения», составленные в самом диспансере, и не позднее 10 числа следующего за отчетным месяцем пересылали копии всех «Извещений» в КазНИИОиР. В областных (региональных) и городских онкологических диспансерах осуществляется контроль за поступлением «Извещений» из организаций других ведомств. Контроль посмертно учтенных выявленных заболеваний проводится путем сопоставления данных с материалами ЗАГСов и ПМСП по регистру прикрепленного населения.

В пределах локализации мочевого пузыря осуществлен свод данных по следующим возрастным группам: 15-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 + лет.

В связи с тем, что основными направлениями дескриптивной эпидемиологии является изучение пространственных и временных изменений частоты злокачественных опухолей, проведено вычисление стандартизованных показателей заболеваемости РМП. Используются методы графического и пространственного анализа, исследования по картографированию частоты в определенном регионе.

В таблице 1 приведены данные по числу зарегистрированных первичных больных за период 2004-2013 гг. по регионам, доля РМП в структуре ЗНО и доля казахов и русских среди этносов зарегистрированных первичных больных.

Таблица 1 - Распределение первичных больных по регионам и этнический состав (казахи и русские) за 10-летний период наблюдения (2004-2013 гг.)

Область, город	Число зарегистрированных первичных больных за 2004-2013 гг.	Доля в структуре ЗНО в регионе, %	Этнос зарегистрированных первичных больных РМП, абс.	
			Казахи	Русские
Северный регион				
Акмолинская	433	0,14	73	207
Костанайская	623	0,20	72	290
СКО	479	0,16	50	319
г.Астана	265	0,08	82	126
Всего по региону	1800	0,14	277	942
Центральный регион				
Карагандинская	737	0,24	114	423
Восточный регион				
ВКО	707	0,23	148	544
Павлодарская	400	0,13	63	275
Всего по региону	1107	0,18	211	819
Западный регион				
Актюбинская	203	0,06	77	92
Атырауская	70	0,02	56	13
ЗКО	260	0,08	69	151
Мангистауская	84	0,02	43	34
Всего по региону	617	0,05	245	290
Южный регион				
Алматинская	462	0,15	154	213
Жамбылская	239	0,08	96	100
Кызылординская	170	0,05	108	14
ЮКО	330	0,11	138	98
г.Алматы	722	0,25	147	508
Всего по региону	1923	0,13	643	933
Итого по РК	6184	0,13	1490	3407

Каждый зарегистрированный случай РМП снабжен данными численности общей и половой популяции изучаемого региона. Стандартизованные показатели заболеваемости определены прямым методом стандартизации показателей заболеваемости с использованием для расчета в качестве стандарта мировой стандартной численности населения согласно рекомендациям ВОЗ от 2001 года.

Подсчет стандартизованных показателей заболеваемости (ASR) по мировому стандартному населению осуществлен по формуле:

$$ASR = \left(\sum_{i=1}^{18} a_i w_i \right) / \left(\sum_{i=1}^{18} w_i \right);$$

где A_i -повозрастной показатель заболеваемости на 100 000 населения;
 W_i -мировое стандартное население.

В расчетах использована численность населения в регионах по годам в указанных возрастных группах по данным Агентства РК по статистике. Оценка и вычисление любых стандартизованных показателей предполагает возникновение определенных погрешностей и ошибок. С этой целью проведено определение стандартных ошибок с использованием 95%-ного доверительного интервала (ДИ), встречаемого в зарубежной литературе как confidence interval (CI). Использование 99%-ного доверительного интервала более достоверно отражает статистические параметры изучаемого явления, однако применение 95%-ного доверительного интервала статистически оправдано.

Для вычисления стандартной ошибки показателя заболеваемости по мировому первоначально необходимо определить вариации стандартизованного показателя заболеваемости, который обозначается как VAR (ASR):

$$VAR(ASR) = \left(\sum_{i=1}^{18} (A_i \times W_i^2 \times 100\,000/N_i) \right) / \left(\sum_{i=1}^{18} W_i \right)^2;$$

где A_i -повозрастной показатель заболеваемости на 100 000 населения;

W_i -мировое стандартное население;

N_i -среднегодовая численность населения;

Далее стандартная ошибка, обозначаемая как «standard error» (s.e.), вычисляется по формуле:

$$\text{s.e.}(ASR) = \sqrt{\text{VAR}(ASR)}$$

Данный метод подсчета стандартной ошибки при прямом методе стандартизации показателей заболеваемости называется методом Пуассона (Poisson). Для эпидемиологов часто является интересным сравнение соотношения частоты двух повозрастных показателей заболеваемости, например: в двух популяциях, в двух разных географических регионах, в двух этнических группах или показателей в различный временной промежуток. Соотношение двух повозрастных показателей заболеваемости определяемое как отношение ASR_1 к ASR_2 , и обозначаемое как SRR (standardized rate ratio) дает представление об относительном риске заболеваемости одной популяции по сравнению с другой популяцией.

Соотношение стандартизованных показателей определяется по формуле:

$$\frac{(ASR_1/ASR_2)^{1 \pm (Za/2/X)}}{\sqrt{(\text{s.e.}(ASR_1)^2 + \text{s.e.}(ASR_2)^2)}},$$

где X-соотношение стандартизованных показателей;

ASR_1 -показатель заболеваемости в одной группе;

ASR_2 -показатель заболеваемости во второй сравниваемой группе;

s.e. – стандартная ошибка;

$Za/2$ -коэффициент, равный 1,96 при 95%-ном доверительном интервале и равный 2,58 при 99%-ном доверительном интервале. Если соотношение двух сравниваемых показателей равно 1,0, то сравниваемые показатели статистически не значимы, и вероятность ошибки $P > 0,05$.

Все вышеизложенное стало основой для информационного мониторинга эпидемиологической ситуации взрослого населения РК, страдающего РМП. Все исследования проведены в соответствии со строгими унифицированными критериями ВОЗ и МАИР.

При проведении анализа оказания онкологической помощи населению РК пациентам с заболеваниями мочевого пузыря были проведены следующие исследования. Объектом исследования явились уточненные сведения «Отчетов о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и «Отчетов о больных злокачественными новообразованиями» (форма № 7, форма № 35, утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан №128 от 6 марта 2013 г.) за 2005-2016 гг. (сплошная выборка); информация из «Извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (форма № 090/у, утвержденная Приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № 514 от 31 июля 2012 г.). Материалы были проанализированы в целом по республике, а также с учетом административно-территориального деления на 14 областей и 2 города республиканского значения Астана и Алматы. Были проанализированы ежегодные аналитические отчеты «О состоянии онкологической службы» онкологических диспансеров за период 2005-2016 годы, статистические материалы показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2004–2013 годы [5-10,74-77].

2.2 Дизайн и методы клинической части исследования

Исследование эффективности лечения больных миРМП проведено в отделении онкоурологии КазНИИОиР. Исследование наблюдательное, когортное, ретроспективное. В исследование вошли пациенты, находившиеся на лечении с миРМП в период с января 2005 по декабрь 2012 года включительно.

Диагноз миРМП устанавливался на основании проведенных эндоскопического (цистоскопия, лечебно-диагностический ТУР мочевого пузыря), рентгенологического (МРТ малого таза) и морфологического методов исследования; УЗИ/КТ брюшной полости, рентгенография/КТ грудной клетки исключали отдаленное метастазирование. Таким образом, в группу включения для проведения исследования вошли пациенты с верифицированным миРМП без клинических признаков отдаленного метастазирования. Выборка для исследования была сплошной, с отслеженной и известной продолжительностью жизни (345 пациентов). Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 39 случаях (11,3%), а отрицательный – у 306 (88,7%) пациентов. Все пациенты с миРМП были поделены на две группы – те, кому проведено органосохраняющее лечение (радикальная цистэктомия, РЦЭ) с/без неoadъювантной терапией и группа пациентов, которым проведено органосохранное лечение (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов с миРМП по группам

Признаки		Все		Органосохраняющее лечение		Органосохранное лечение	
		п	%	п	%	п	%
Итого	п	345	100	280	100	65	100
По полу	мужчины	304	88,1	250	89,3	54	83,1
	женщины	41	11,9	30	10,7	11	16,9
Средний возраст		59,2 лет (от 22 до 82 лет)		58,2 лет (от 22 до 82 лет)		61,1 лет (от 38 до 79 лет)	
Стадия	стадия T2	235	68,1	189	67,5	46	70,8
	стадия T3	64	18,6	50	17,9	14	21,5
	стадия T4	46	13,3	41	14,6	5	7,7
Степень дифференцировки	G2	236	68,4	193	68,9	43	66,2
	G3	109	31,6	87	31,1	22	33,8
Статус регионарных лимфоузлов	N0	306	88,7	245	87,5	61	93,8

Распределение по полу было следующим: мужчин – 304 (88,1%), женщин – 41 (11,9%). Средний возраст больных составил 59,2 лет (от 22 до 82 лет). Больных со II стадией – 235 (68,1%), с III стадией – 64 (18,6%), с IV стадией – 51 (13,3%). Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании, G2 у 236 (68,4%), G3 у 109 (31,6%) пациентов.

Органоуносящее лечение (РЦЭ) было выполнено 280 (81,2%) пациентам. Погрупповой анализ в группе органоуносящего лечения также показал преобладающее число мужчин (89,3%), средний возраст пациентов составил 58,2 года. Большинство было на 2 стадии заболевания (67,5%), с преобладанием умеренно-дифференцированной формы рака (68,9%), с отрицательным статусом пораженных лимфоузлов 87,5%, что было показано в таблице 2. А в таблице 3 приведена характеристика пациентов группы органоуносящего лечения.

Таблица 3 - Распределение и характеристика в группе пациентов, подвергнутых органоуносящему лечению

Органоуносящее лечение							
Признаки		Радикальная цистэктомия (РЦЭ)		НАПХТ + РЦЭ		НАПХТ + НАДЛТ+РЦЭ	
		n	%	n	%	n	%
Итого	n	220	100	25	100	35	100
По полу	мужчины	196	89,1	23	92	31	88,6
	женщины	24	10,9	2	8	4	11,4
Средний возраст		59,3 лет (от 22 до 82 лет)		57,6 лет (42- 64 лет)		57,8 лет (от 36 до 76)	
Стадия	стадия T2	140	63,6	18	72	26	74,3
	стадия T3	39	17,7	5	20	7	20
	стадия T4	41	18,6	2	8	2	5,7
Степень дифференцировки	G2	154	70	18	72	21	60
	G3	66	30	7	28	14	40
Статус ЛУ	N0	188	85,5	22	88	35	100
	N+	32	14,5	3	12	0	0

Только хирургическое лечение (радикальная цистэктомия, РЦЭ) произведено 220 (78,6%) пациентам. НАПХТ с РЦЭ выполнена 25 (8,9%) пациентам, НАПХТ и НАДЛТ с РЦЭ была выполнена 35 (12,5%) пациентам (таблица – 3). Всего же, неoadьювантное лечение с последующей цистэктомией выполнено 60 пациентам (21,4%). Распределение по полу, возрасту, стадии заболевания в подгруппах было приблизительно одинаково. Превалировала 2 стадия заболевания (от 63,6 до 74,3%), умеренная степень дифференцировки (от 60 до 70%) и отрицательный статус (отсутствие поражения) регионарных лимфоузлов (от 85,5 до 100%).

Пациентам, которые отказались категорически от проведения РЦЭ, либо имевшие противопоказания к проведению данной операции, была предложена тактика органосохранного лечения. Характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение и характеристика в группе пациентов, подвергнутых органосохранному лечению

Органосохранное лечение					
Признаки		Мультимодальное (по протоколу)		Мультимодальное (нарушение протокола)	
		п	%	п	%
Итого	N	32	100	33	100
По полу	Мужчины	25	78,1	29	87,9
	Женщины	7	21,9	4	12,1
Средний возраст		63,1 лет (38 - 75 лет)		59,1 лет (42 - 79 лет)	
ТУР/резекция мочевого пузыря		27/5		24/9	
Стадия	стадия T2	25	78,2	20	60,6
	стадия T3	5	15,6	9	27,3
	стадия T4	2	6,2	4	12,1
Степень дифференцировки	G2	24	75	19	57,6
	G3	8	25	14	42,4
Статус лимфоузлов	N0	30	93,8	31	93,9
	N+	2	6,2	2	6,1

С целью улучшения результатов органосохранного лечения назначено комплексное, мультимодальное лечение, включающее в себя последовательность основных методов терапии, применяемых в онкологии – 1) операция, заключающаяся в удалении всех видимых образований мочевого пузыря (ТУР, открытая резекция); 2) 2-4 курса системной полихимиотерапии; 3) дистанционная лучевая терапия. Группа органосохранного лечения нами была поделена на две подгруппы, учитывая полноту соблюдения всех вышеназванных компонентов комплексной терапии. Подгруппа, где выполнены все этапы мультимодального лечения, по протоколу (ТУР + ПХТ + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)), составила 32 пациента (49,2%). Органосохранное комплексное лечение, где не был соблюден протокол, было выполнено 33 пациентам (50,8%) (таблица 4). В обеих подгруппах преобладали мужчины (от 78,1 до 87,9%), средний возраст и состояние регионарных лимфоузлов были сопоставимы. При оценке распределения по стадиям в группе «по протоколу» соотношение локализованного процесса над местно-распространенным было больше (78,2% в стадии T2 и 21,8% - при T3-T4), тогда как в группе с «нарушением протокола» удельный вес местно-распространенного процесса оказался несколько выше (60,6% - при T2 и 39,4% - при T3-T4). Также было отмечено небольшое преобладание низкодифференцированных опухолей в группе «с нарушенным протоколом» лечения.

Клиническую часть дополняют общетрадиционные методы исследования, а также иммуногистохимические, патогистологические и другие.

2.3 Методы лечения

2.3.1 Органоуносящее лечение (РЦЭ в самостоятельном виде или с неoadьювантным лечением), n= 280.

Характеристика метода. Отслежена продолжительность жизни 280 пациентов с мРМП, кому была проведена РЦЭ с/без комплексного лечения.

После установления диагноза миРМП (на основании ТУР, МРТ малого таза) большей части пациентов проведена РЦЭ в ближайшее время от момента установки диагноза (в течении 1-2 месяцев, n = 220 пациентов). Часть пациентов подвергнута неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ, n=25 пациентов) или НАПХТ и ДЛТ с последующей РЦЭ (n =35 больных). Методика лечения для каждой подгруппы описана в следующих пунктах. Радикальная цистэктомия (РЦЭ) выполнена с двумя вариантами деривации мочи: созданием ортотопического мочевого пузыря (по методике Хаутман или Стюдер, всего 173 больных) или отведением мочи через илеумконduit по Брикеру (всего 107 пациентов). Пациенты с уретерокутанеостомией в исследование не вошли, так как в основном данный вид операции выполнялся тяжелой категории больных, что не отвечало критериям включения в исследование.

Распределение по полу было следующим: мужчин – 250 (89,3%), женщин – 30 (10,7%). Средний возраст составил 58,2 года (от 22 до 82 лет). Больных со II стадией – 189 (67,5%), с III стадией – 50 (17,9%), с IV стадией – 41 (14,6%). Степень дифференцировки опухоли установлена: G2 у 193 (68,9%), G3 у 87 (31,1%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 35 случаях (12,5%), а отрицательный – у 245 (87,5%) пациентов (таблица 2).

А. Радикальная цистэктомия в самостоятельном виде, n= 220.

Характеристика метода. Большая часть пациентов (n= 220) в течении 1-2 месяцев после установления диагноза миРМП, согласно международным стандартам лечения, была подвергнута радикальной цистэктомии. Радикальная цистэктомия выполнялась по стандартной методике, включая в себя удаление мочевого пузыря с окружающей жировой клетчаткой и прилежащей к задней стенке мочевого пузыря тазовой части париетальной брюшиной, удалением простаты и семенных пузырьков у мужчин или маткой с яичниками и

фаллопиевыми трубами, с передней стенкой влагалища у женщин. Дополнительно выполнялась стандартная тазовая лимфодиссекция с обеих сторон. После цистэктомии проводилась деривация мочи с созданием ортотопического мочевого пузыря (по Хаутману или Стюдеру) или влажной уростомы (создание илеумкондуита по Бриккеру). Методики данных операций общеизвестны, поэтому мы решили не останавливаться на них. Выбор метода деривации в большинстве случаев решался предоперационно совместно с больным, с обсуждением особенностей каждого метода, их преимуществ и недостатков. Предпочтение для создания влажной уростомы (илеумкондуита по Бриккеру) отдавалось женщинам, пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями, при выявлении короткой брыжейки тонкой кишки и пациентам, выбравшим данный метод. Остальным пациентам выполнялась ортотопическая илеопластика, с сохранением естественного акта мочеиспускания. Части пациентов нами выполнена радикальная цистэктомия с гемирезекцией простаты по методике Йенской Урологической Клиники. Особенностью данного метода является возможность сохранения у большинства эректильной функции. Соответственно во время операции проводится цистэктомия с гемирезекцией основания простаты, иссечением аденоматозной ткани, с сохранением семенных пузырьков, тем самым идет сохранение сосудисто-нервного пучка, идущего по задне-латеральной поверхности простаты и семенных пузырьков к половому члену. Затем создается резервуар из терминального отдела подвздошной кишки, аналогичный методике Хаутман и анастамоз данного резервуара с капсулой простаты. Условием для возможности выполнения этой методики является отдаленность расположения опухоли от шейки мочевого пузыря (минимум 3 см), отсутствие рака простаты. Нами была несколько модифицирована эта методика (Инновационный патент РК №213 от 22.06.10 "Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря"). Суть заключалась в том, что удалялся мочевой пузырь с семенными пузырьками, широко иссекалась аденоматозная ткань с тканью простаты. Последняя

представляла собой воронкообразное углубление (оставалась только капсула), затем, при создании резервуара, анастомоз между необладдером и капсулой простаты накладывался обвивным «скользящим» швом рассасывающимися нитями монокрил или PDS 2-0/3-0 с двумя иглами, начиная от 6-ти часов условного циферблата в обе стороны по окружности, и на уровне 12 часов при подтягивании за обе стороны происходило сопоставление краев необладдера и простаты. Использование данной методики помогало сопоставить края необладдера с уретеральным концом в случае натяжения при короткой брыжейке, что давало преимущество в 2-2,5 см. Также отмечено хорошее удержание мочи, за счет сохранения уретерального сфинктера. Данная методика выполнена у 19 пациентов с положительными результатами.

Распределение по полу было следующим: мужчин – 196 (89,1%), женщин – 24 (10,9%). Средний возраст составил 59,3 лет (от 22 до 82 лет). Больных со II стадией – 140 (63,6%), с III стадией – 39 (17,7%), с IV стадией (местно-распространенный процесс) – 41 (18,6%). Степень дифференцировки опухоли : G2 у 154 (70%), G3 у 66 (30%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 32 случаях (14,5%), а отрицательный – у 188 (85,5%) пациентов (таблица 3).

В. Неoadьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) + радикальная цистэктомия, n= 25

Характеристика метода. Часть пациентов (25) была подвергнута предоперационной полихимиотерапии от 2 – до 4 курсов (17 пациентам проведено 2 курса, 6 пациентам – 3 курса и 2 пациентам 4 курса). Химиопрепараты вводились в периферическую либо центральную вену после предварительной гипергидратации и премедикации по следующей схеме: Гемзар 1000 мг/м² 1-й и 8-й день + Цисплатин 75мг/м² 1-й день с повтором каждые 21 дней. Всем больным назначалась стандартная антиэметическая терапия,

включающая в себя премедикацию кортикостероидами и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов в процессе инфузии и в течение 3 последующих дней. Распределение по полу было следующим: мужчин – 23 (92%), женщин – 2 (8%). Средний возраст составил 57,6 лет (от 42 до 64 лет). Больных со II стадией – 18 (72%), с III стадией – 5 (20%), с IV стадией – 2 (8%). Степень дифференцировки опухоли: G2 у 18 (72%), G3 у 7 (28%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 3 случаях (12%), а отрицательный – у 22 (88%) пациентов (таблица 3).

С. НАПХТ + НАДЛТ + радикальная цистэктомия, n = 35.

Характеристика метода.

Предоперационная химиолучевая терапия как компонент мультимодального лечения проведена 35 пациентам с миРМП. В данной группе пациентов с неoadьювантным лечением, было проведено 2-4 курса ПХТ по схеме гемзар-цисплатин (Гемзар 1000 мг/м² 1-й и 8-й день + Цисплатин 75мг/м² 1-й день с повтором каждые 21 дней) с последующей лучевой терапией в дозе 40Гр. Химиопрепараты вводились в периферическую либо центральную вену после предварительной гипергидратации и премедикации. Всем больным назначалась стандартная антиэметическая терапия, включающая в себя премедикацию кортикостероидами и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов в процессе инфузии и в течение 3 последующих дней. При этом, 2 курса ПХТ получили 29 пациентов, 3 курса 5 пациентов, и 4 курса – 1 пациент.

Через 3 недели после завершения химиотерапии, проводилась топометрическая и физико-дозиметрическая подготовка с последующим облучением. На этапе лучевой терапии применялась методика конформной лучевой терапии (3D RT) при планировании этой методики создаются 4-8 полей, равномерно распределенных по окружности. Максимальное достижение дозы

непосредственно в опухолевом очаге при снижении лучевой реакции со стороны окружающих органов и тканей, позволяет достичь хорошего противоопухолевого эффекта при сохранении высокого качества жизни пациента. Для подготовки плана облучения после предлучевой топометрической подготовки до 2010 года КТ-топометрия только на рентгеновском симуляторе AcuityCBCT, с 2010 года КТ-топометрия на рентгеновском симуляторе AcuityCBCT и на 64-срежном КТ SOMATOTOM Siemens, подбор индивидуального режима радиотерапии, оконтуривания объема облучения и критических окружающих органов и тканей, индивидуального дозиметрического планирования на дозиметрической системе планирования ECLIPSE. Контрольная верификация плана облучения на фантоме Octavius PTW- Fraiburg 1 этап на линейных ускорителях электронов «Клинок 2100» (с 2011года) и «Клинок 600» на область мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой и лимфатических узлов РОД 2,0Гр, СОД 40 Гр. Для визуализации и непрерывного контроля и коррекции поля облучения по вышеуказанным методикам применяли порталную визуализацию по костным ориентирам в малом тазу. Оценка лучевой реакции со стороны окружающих органов проводилась по шкале RTOG. Для оценки лучевых реакций использовалась классификация Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC, 1995). В классификации повреждения оцениваются по пяти балльной шкале от 0 до 4 с учетом степени тяжести их проявлений (таблица 5).

Таблица 5 - Оценка лучевых реакций по бальной системе (RTOG/EORTC, 1995).

Отдел	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Нижняя часть желудочно-кишечного тракта, включая таз	Без изменений	Взросшая частота или изменения в качестве кишечных оправлений, ректальный дискомфорт не требующие назначения медикаментов	Диарея, требующая назначения парасимпатолитиков, слизистые выделения, ректальные или абдоминальные боли требующие назначения анальгетиков	Диарея, требующая парентеральной поддержки, выраженные слизистые или кровянистые выделения	Острая или подострая непроходимость, свищ или перфорация, кишечное кровотечение требующее трансфузии, абдоминальные боли или тенезмы требующие трубной декомпрессии или отведения кишки
Мочеполовая система	Без изменений	Учащение мочеиспускания или ноктурия в два раза более чем исходные, упорная дизурия не требующая лекарственной терапии	Мочеиспускание или ноктурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анальгетиков	Частота мочеиспускания и ноктурия ежедневно или чаще, дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря требующие регулярного частого назначения медикаментов, макрогематурия с отхождением	Гематурия, требующая трансфузий, острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз

				сгустков или без	
--	--	--	--	------------------------	--

Распределение по полу было следующим: мужчин – 31 (88,6%), женщин – 4 (11,4%). Средний возраст составил 57,8 лет (от 36 до 76 лет). Больных со II стадией – 26 (74,3%), с III стадией – 7 (20%), с IV стадией – 2 (5,7%). Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании, G2 у 21 (60%), G3 у 14 (40%) пациентов. У всех 35 (100%) пациентов был выявлен отрицательный (N-) статус регионарных лимфоузлов при проведении гистологического исследования (таблица 3).

2.3.2 Органосохранное лечение (с сохранением мочевого пузыря), n= 65

Характеристика метода. Основным критерием включения в группу органосохранного лечения, помимо указанных критериев включения для всех больных с миРМП участвовавших в нашем исследовании (раздел 2.3), была возможная резектабельность всех видимых образований мочевого пузыря. Распределение по полу было следующим: мужчин – 54 (83,1%), женщин – 11 (16,9%). Средний возраст составил 61,1 лет (от 38 до 79 лет). Больных со II стадией – 46 (70,8%), с III стадией – 14 (21,5%), с IV стадией – 5 (7,7%). Степень дифференцировки опухоли: G2 у 43 (66,2%), G3 у 22 (33,8%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 4 случаях (6,2%), а отрицательный – у 61 (93,8%) пациентов. В основной массе была единичная опухоль, не превышающая 5 см в наибольшем измерении (54 больных (83%)). У 7 пациентов были 2 опухоли, у 4 – 3 опухоли. При наличии мультифокального роста пациенты в исследование не включались.

В данную группу вошли пациенты, которые либо отказались от радикальной цистэктомии, либо у которых имелись противопоказания для ее проведения. При этом, пациентам предложена тактика мультимодальной терапии, которая заключалась в органосохранной операции (ТУР или открытая резекция мочевого пузыря) с последующей полихимиотерапией (2-4 курса) и комформной

лучевой терапией на область мочевого пузыря и малого таза. Часть пациентов (32) выдержала данный протокол и составила 1 группу («по протоколу»). Во 2-ю группу вошли пациенты, которые по тем или иным причинам не соблюли данную схему (не соблюден временной интервал между курсами, или протокол не был завершен – «нарушение проткола»).

А. Мультимодальное лечение «по протоколу» (ТУР/резекция + ПХТ+ ДЛТ), n= 32

Характеристика метода. После верификации диагноза, как правило, на основании проведенного ТУР мочевого пузыря и патоморфологического исследования, устанавливалась стадия заболевания. При явных признаках экстрапузырного роста (по данным МРТ малого таза) проводилась резекция мочевого пузыря с ипсилатеральной тазовой лимфодиссекцией (5 пациентов). В послеоперационном периоде пациентам назначалась полихимиотерапия (ПХТ) от 2 – до 4 курсов по схеме гемзар-цисплатин (Гемзар 1000 мг/м² 1-й и 8-й день + Цисплатин 75мг/м² 1-й день, с повтором каждые 21 дней) - в среднем пациенты получили 2,5 курса (21 пациенту – 2 курса, 6 пациентам – 3 курса, 5 пациентам – 4 курса ПХТ). Химиопрепараты вводились в периферическую либо центральную вену после предварительной гипергидратации и премедикации. Всем больным назначалась стандартная антиэметическая терапия, включающая в себя премедикацию кортикостероидами и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов в процессе инфузии и в течение 3 последующих дней.

Через 3 недели после завершения химиотерапии, назначалась дистанционная комформная лучевая терапия. Проводилась топометрическая и физико-дозиметрическая подготовка с последующим облучением. Для подготовки плана облучения после предлучевой топометрической подготовки на рентгеновском симуляторе AcuityCBCT, КТ-топометрия на 64 срезах КТ SOMATOTOM Siemens, подбор индивидуального режима радиотерапии,

оконтуривания объема облучения и критических окружающих органов и тканей, индивидуального дозиметрического планирования на дозиметрической системе планирования ECLIPSE. Контрольная верификация плана облучения на фантоме Octavius PTW- Freiburg 1 этап на линейных ускорителях электронов «Клинок 2100» и «Клинок 600» на область мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой и лимфатических узлов РОД 2,0 СОД 40 Гр.

После получения 40 Гр оценивалась эффективность лечения в виде контрольного обследования (УЗИ, МРТ малого таза), повторной ТУР в зоне резекции. При отсутствии признаков остаточного образования или прогрессирования (продолженного роста), больному назначался 2 этап лучевой терапии. 2 этап на область мочевого пузыря с применением методики «поле в поле» - интегрированное boost-облучение опухолевого очага мочевого пузыря РОД 2,0 Гр, СОД 24 Гр по 5 фракций в неделю до общей суммарной дозы 64 Гр. Оценка лучевой реакции со стороны окружающих органов проводилась по шкале RTOG (таблица 5).

В данной подгруппе распределение пациентов по полу было следующим: мужчин – 25 (78,1%), женщин – 7 (21,9%). Средний возраст составил 63,1 лет (от 38 до 75 лет). Больных со II стадией – 25 (78,2%), с III стадией – 5 (15,6%), с IV стадией – 2 (6,2%). Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании, G2 у 24 (75%), G3 у 8 (25%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 2 случаях (6,2%), а отрицательный – у 30 (93,8%) пациентов (таблица 4).

В. Мультиmodalное лечение «с нарушением протокола» (комплексное лечение), n= 33

Характеристика метода. В данную подгруппу вошли пациенты, которым на первом этапе проводилось ТУР (24 пациента) или резекция мочевого пузыря с ипсилатеральной лимфодиссекцией (9 пациентов). В дальнейшем лечение

планировалось согласно протоколу, описанной выше (для мультимодальной терапии). При этом у 18 пациентов был нарушен временной интервал между курсами (с разницей от 6 – до 8 недель), из них 13 пациентов получили 2 курса, 5 – 3 курса химиотерапии; 15 пациентов выполнили химиотерапию (2 курса), но провели только 1 этап лучевой терапии (СОД 40Гр).

Распределение по полу было следующим: мужчин – 29 (87,9%), женщин – 4 (12,1). Средний возраст составил 59,1 лет (от 42 до 79 лет). Больных с T2 стадией – 20 (60,6%), с T3 стадией – 9 (27,3%), с T4 стадией – 4 (12,1%). Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании, G2 у 19 (57,6%), G3 у 14 (42,4%) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 2 случаях (6,1%), а отрицательный – у 31 (93,9%) пациентов (таблица 4).

2.4 Критерии включения больных

В исследование включаются больные с наличием всех ниже перечисленных признаков:

- гистологически подтвержденный диагноз РМП (переходно-клеточный и его варианты (с плоскоклеточной и железистой метаплазией)).
- стадия заболевания T2A – T4A, N0-Nx, M0
- не получавшие специального лечения.
- общее удовлетворительное состояние (статус по Карновского не менее 60%).
- нормальные показатели кроветворения, функции печени и почек:
 - Нейтрофилы (палочкоядерные и сегментоядерные) более 1500/куб.мм
 - Тромбоциты более 100000/куб.мм
 - Общий билирубин менее 30 ммоль/л
 - Креатинин менее 135 мкмоль/л

Критерии исключения

В исследование не включаются пациенты, имеющие хотя бы один из перечисленных признаков:

- нарушение сердечного ритма и/или инфаркт миокарда в анамнезе, признаки декомпенсации сердечной деятельности (сердечная недостаточность);
- другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации или признаки активной инфекции, затрудняющие или осложняющие проведение НАПХТ и хирургического лечения;
- наличие распространенного процесса;
- получавшие ранее лучевую терапию;
- выраженная тазовая лимфаденопатия (метастазы в лимфоузлы);
- отказавшиеся от участия в исследовании.

2.5. Обследование больных.

Всем больным проведено обследование:

1. Стандартное клинико-лабораторное обследование
2. Общеклиническое обследование (у мужчин – бимануальный осмотр; у женщин – осмотр на зеркалах, ректовагинальное исследование; обзорно-экскреторная урография; цистоскопия; УЗИ (КТ) органов брюшной полости; обзорная рентгенография (КТ) органов грудной клетки, МРТ (КТ) органов малого таза). Окончательное стадирование, определение глубины инвазии процесса оценивали на основании ТУР (резекции) мочевого пузыря.

3. Морфологическая верификация (определение гистотипа, степени дифференцировки, наличие эмболов в сосудах и лимфатических щелях и т.д.)

Морфологические исследования проведены на базе лаборатории патоморфологии Казахского НИИ онкологии и радиологии.

При исследовании препарата обращалось внимание на следующие принципиальные моменты:

1. Гистологическое строение опухоли и степень дифференцировки.

2. Наличие или отсутствие признаков продолженного роста по линии резекции

3. Наличие в материале собственной пластинки слизистой оболочки и достаточное количество мышечной ткани.

4. Глубина инвазии опухоли в мышечную оболочку мочевого пузыря.

При проведении радикальной цистэктомии помимо всего перечисленного обращалось внимание на глубину инвазии опухоли, наличие вовлечения в процесс паравезикальной клетчатки, предстательной железы, семенных пузырьков - у мужчин; матки, передней стенки влагалища, яичников, фаллопиевых труб - у женщин; краев резекции уретры и мочеточников, участок париетальной брюшины покрывающей заднюю стенку мочевого пузыря. Производилась обязательная оценка количества лимфатических узлов и путей лимфооттока на предмет их метастатического поражения; наличие или отсутствие инвазии в лимфоваскулярное пространство.

Гистологическая структура опухоли, у пациентов, вошедших в исследование, была представлена переходноклеточной (уротелиальной) карциномой во всех случаях.

2.6 Изучение патоморфоза опухоли

У больных, подвергнутых неoadьювантному лечению перед радикальной цистэктомией, на основании гистологического изучения операционных препаратов оценен лечебный патоморфоз по классификации, предложенной Н.А. Краевским (1993 г.) [53].

На основании предложенной классификации выделяют следующие степени патоморфоза:

I Степень – заметных изменений в общей структуре опухоли отметить не удастся, имеются лишь не свойственный для данной опухоли полиморфизм и дистрофия клеток, подавление митозов.

II Степень – хотя основная масса паренхимы сохранена, на срезах отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетке (50% некроза клеток).

III Степень - структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза, или круглоклеточной инфильтрации, выраженных в различных опухолях в неодинаковой степени; на этом фоне определяются остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток, обычно с резкими дистрофическими изменениями (75% некроза клеток).

IV Степень – полное исчезновение элементов опухоли на гистологических срезах. Могут иногда определяться лишь «следы» бывшей опухоли либо в виде гранул вокруг роговых масс, либо «озер» слизи (при слизиобразующих опухолях) (100% некроза клеток).

2.7 Методика иммуногистохимического исследования

Иммуногистохимические исследования проведены на базе лаборатории патоморфологии Казахского НИИ онкологии и радиологии.

Исследован материал после ТУР у 32 пациентов, у кого выявлен миРМП и выбрана тактика органосохранного мультимодального лечения «по протоколу». У данной подгруппы больных миРМП определены маркеры пролиферативной активности Ki67, белков апоптоза bcl-2 и p53. Для этой цели использовались реактивы фирмы “ДАКО” (таблица 6).

Таблица 6. Основные параметры использованных антител при иммуногистохимическом исследовании

Белок	Антитела	Разведение	Окрашивание
bcl-2	Dako 124 mouse MC	1/50	Цитоплазматическое
p53	Dako DO-7 mouse MC	1/100	Ядерное
Ki67	Dako Mip1 mouse MC	1/150	Ядерное

Весь материал после ТУР фиксировали в 10% нейтральном формалине в течении 24 часов. Затем, материал обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых срезов. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах. После демаскировки антигенных детерминант окрашивание производили непрямым иммунопероксидазным методом. При комнатной температуре срезы инкубировали в течении 60 минут с первичными моноклональными антителами к антигенам p53, Ki67, Bcl-2. Исследования проведены по методике описанной производителем [38].

Уровень экспрессии апоптотических белков и пролиферативной активности в готовых слайдах определялась путем подсчета пропорции окрашенных клеток к общему количеству опухолевых клеток, за исключением зон некроза. Низкая экспрессия белка p53 оценивалась при наличии экспрессии в менее чем 5% ядер опухолевых клеток; высокая экспрессия p53 – при наличии экспрессии в более чем 5% ядер опухолевых клеток (ядерное окрашивание). Низкая активность bcl-2 регистрировалась при наличии экспрессии в менее чем 10%; высокая активность bcl-2 – при наличии экспрессии в более чем 10% опухолевых клеток (цитоплазматическое окрашивание). Данный вид оценки включает оценку как абсолютного, так и относительного количества окрашенных клеток [270,3,112].

Пролиферативная активность по Ki67 оценивалась в процентах. Результаты иммуногистохимического исследования Ki67 учитывались на основе модели рака молочной железы, где прогноз значения Ki67 составляет 14%. Индекс Ki67 положительных клеток определяли при анализе не менее 100 ядер, при этом, если пролиферативная активность Ki67 была $\leq 14\%$ - расценивалась как низкая пролиферативная активность, при более 14% - высокая активность [159,239].

В качестве позитивного контроля для Ki67 и BCL2 использовалась ткань миндалина, в которой определялось яркое ядерное окрашивание В-лимфоцитов герминогенных центров и клеток базального слоя многослойного плоского эпителия при реакции с Ki-67 и умеренное/яркое цитоплазматическое

окрашивание дискретных Т-лимфоцитов герминогенных центров, В-лимфоцитов зоны мантии и клеток базального слоя многослойного плоского эпителия при реакции с BCL2. Для позитивного контроля P53 использовалась ткань пищевода, в которой определялось яркое ядерное окрашивание клеток парабазального слоя многослойного плоского эпителия. В качестве негативного контроля были использованы образцы ткани уротелиального рака с использованием вместо первичного антитела кроличий моноклональный иммуноглобулин [3,310,259].

2.8 Статистическая обработка данных

Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных с помощью пакета IBM SPSS Statistics 19 (trial-версия). Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии (для органоуносящих) или трансуретральной резекции (для органосохранных) до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Сбор информации был завершён осенью 2016 года.

Учет главного критерия эффективности лечения в онкологии – выживаемости больных проведен с помощью интервального метода, путем построения таблиц дожития “Life table”, рекомендованный Международным противораковым союзом (UICC) и Всемирной организацией здравоохранения (1979 г.).

Для пациентов проводилась оценка общей одногодичной, трехлетней, пятилетней выживаемости с помощью таблиц дожития, и времени в месяцах достижения медианы выживаемости. Во всех случаях получение графиков кривых выживаемости с помощью метода Каплан-Мейера и графика “forest-plot”, достоверность различий кривых оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox). Оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-

инвазивном РМП проведена после вычисления относительного риска (ОР) смерти.

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПО РЕГИОНАМ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

3.1 Анализ 10-летней динамики заболеваемости и оценка региональных, половозрастных особенностей распространения РМП в Казахстане

За 10-летний период исследования в республике зарегистрировано 6174 больных РМП, что составляет в структуре злокачественных опухолей – 2,07%. Общий среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости РМП по стране за 2004-2013 гг. составил $3,9 \pm 0,0\text{‰}$, стандартизованный (мировой) – $3,9 \pm 0,1\text{‰}$.

Динамика заболеваемости РМП населения республики за 10 лет имеет тенденцию к снижению от $4,0\text{‰}$ в 2004 году и $4,1\text{‰}$ - $4,2\text{‰}$ в 2005 году до $3,8\text{‰}$ (интенсивный показатель) и $3,6\text{‰}$ (стандартизованный показатель) в 2013 году (рисунок 1).

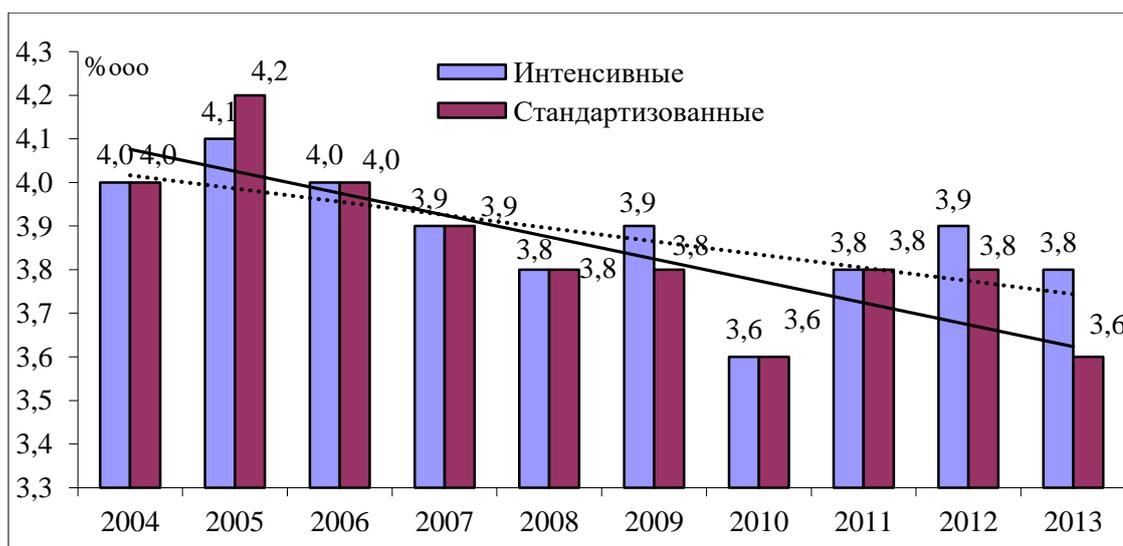


Рисунок 1 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

РМП значительно чаще диагностировался среди мужчин, чем женщин. Среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости мужского населения за изучаемый период составил $6,5 \pm 0,0\text{‰}$, стандартизированный – $8,0 \pm 0,1\text{‰}$, аналогичные показатели заболеваемости женского населения соответственно $1,4 \pm 0,0\text{‰}$ и $1,2 \pm 0,1\text{‰}$.

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости РМП мужского населения за изучаемый период имеет тенденцию снижения: интенсивных показателей от $6,8\text{‰}$ в 2004 году до $6,4\text{‰}$, стандартизованных – от $8,5\text{‰}$ до $7,7\text{‰}$ (рисунок 2).

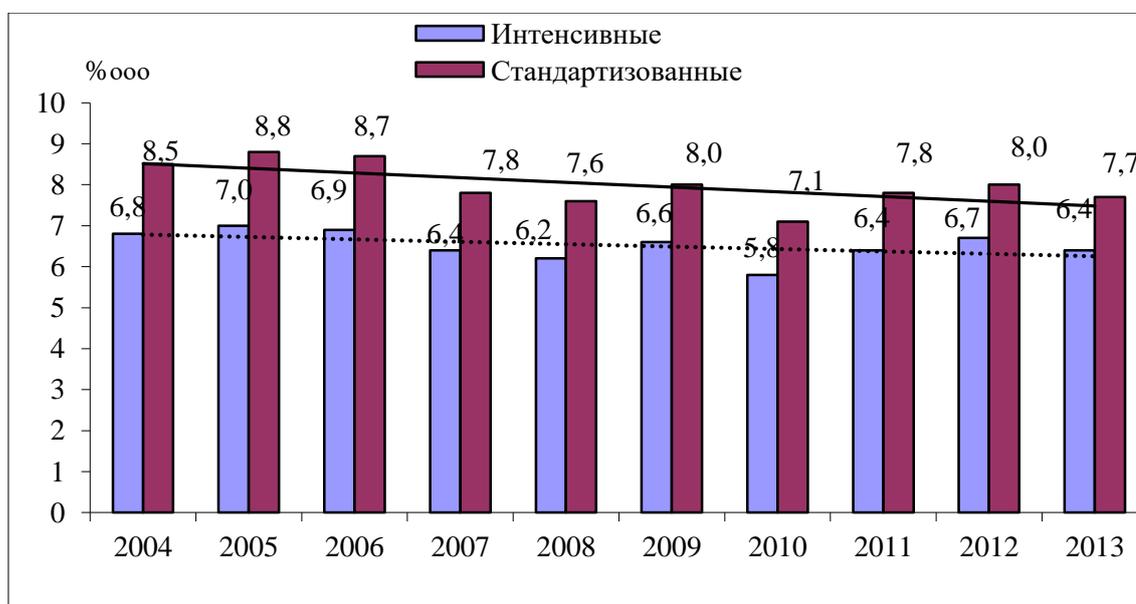


Рисунок 2 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП мужского населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

Среди женского населения за 10-летний период также отмечается снижение показателей (интенсивных – с $1,4\text{‰}$ до $1,3\text{‰}$, стандартизованных с $1,2\text{‰}$ до $1,0\text{‰}$), однако в 2007-2008 гг. отмечался рост заболеваемости (соответственно до $1,7\text{‰}$ и $1,4\text{‰}$) (рисунок 3).

Анализ среднегодовых интенсивных показателей заболеваемости РМП в возрастных группах за изучаемый период показал, с возрастом заболеваемость

увеличивалась, достигая пика в возрастной группе 70 лет и старше как среди мужчин, так и среди женщин и носит унимодальный характер роста (рисунок 4).

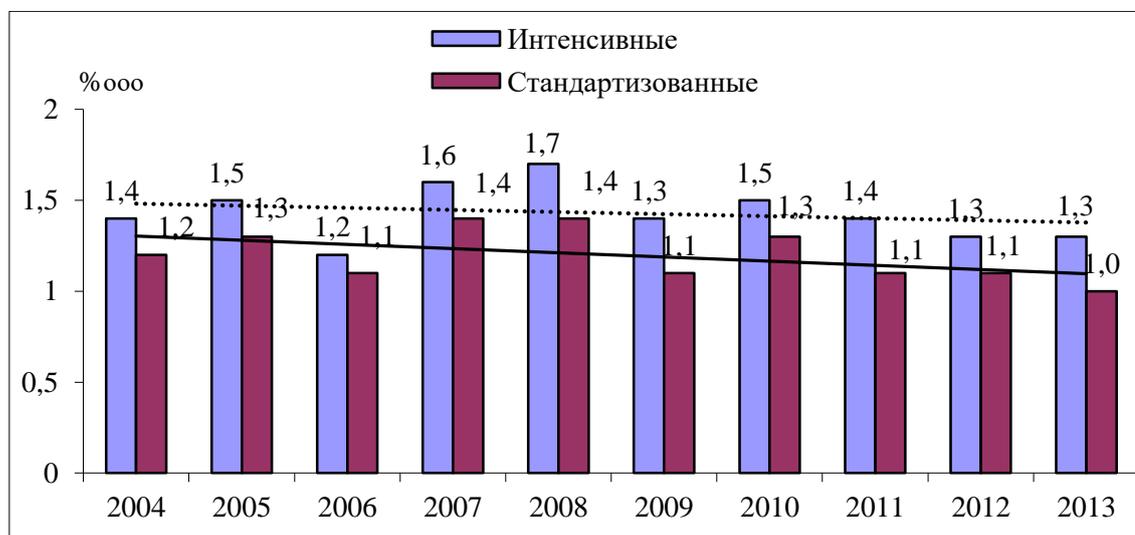


Рисунок 3 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП женского населения РК за 2004-2013 гг.

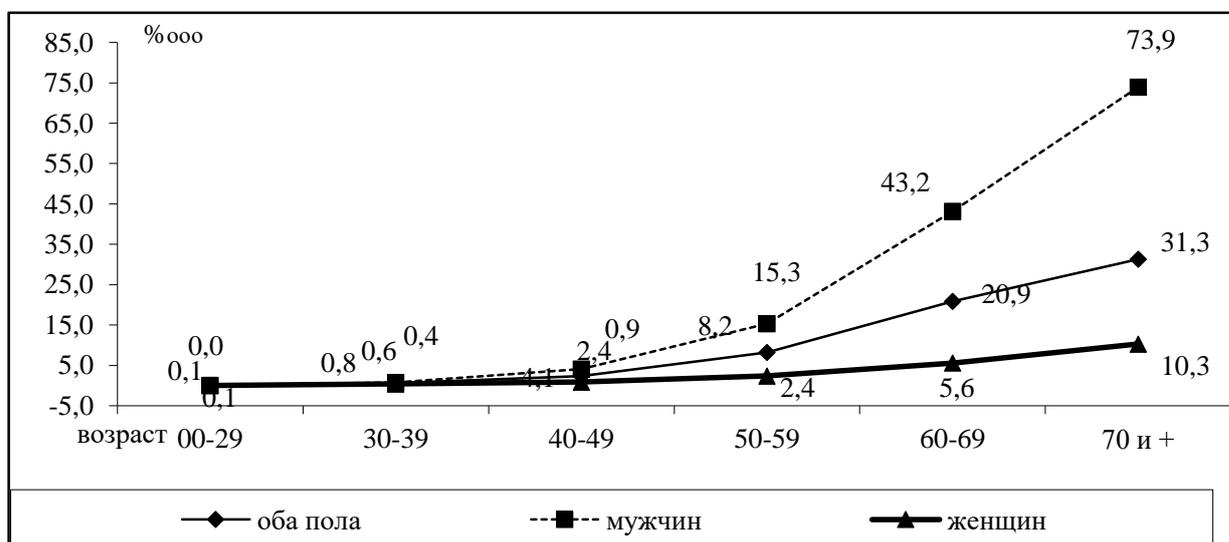


Рисунок 4 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

Так, среди лиц 00-29 лет случаи заболевания зарегистрированы только у мужчин (0,1‰). В возрастных группах 30-39 лет показатели заболеваемости

варьировали от 0,4‰ до 0,8‰. В возрастных группах 40-49 лет идет рост данных показателей, среди женского населения они были ниже (0,9‰) по сравнению с показателями среди мужчин (4,1‰) и оба пола (2,4‰). Показатели заболеваемости РМП среди лиц 50-59 лет варьировались с 2,4‰ до 15,3‰. Заметный рост заболеваемости данной локализации в республике зарегистрирован среди лиц 60-69 лет среди мужского населения – 43,2‰, среди женщин – 5,6‰. Высокая заболеваемость РМП наблюдается среди лиц в возрастных группах 70 лет и старше – 31,3‰, данный показатель среди мужского населения составил 73,9‰, а у женщин 10,3‰.

На рисунке 5 представлено удельное распределение РМП по половозрастным группам. Пик отмечается в возрастных группах 70 лет и старше: у женского населения 43,7%, у мужчин удельный вес в данной возрастной группе составляет 36,3%.

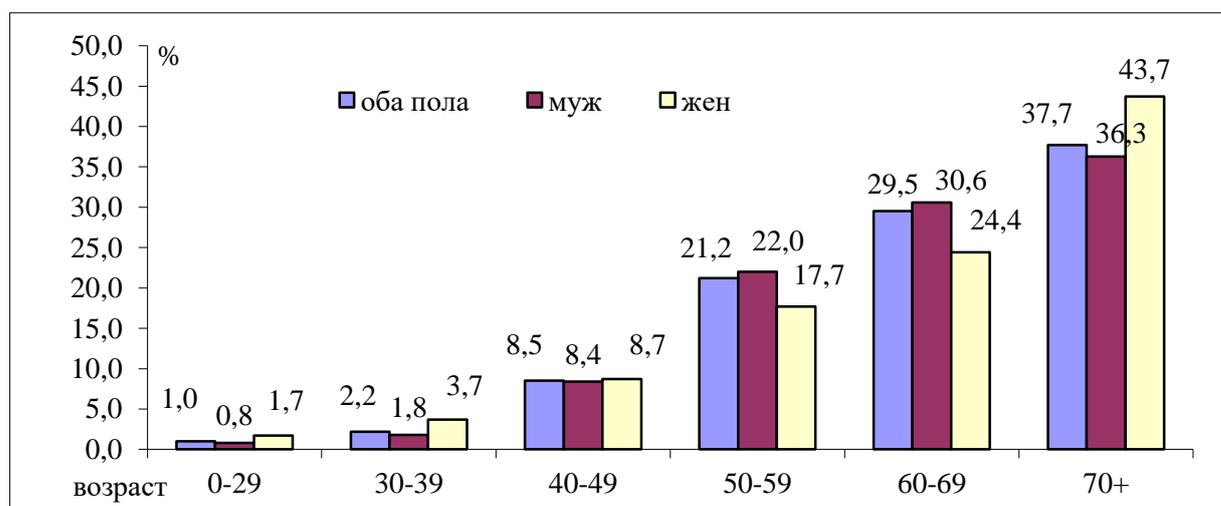


Рисунок 5 - Удельный вес РМП по возрастным группам населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

Заболеваемость РМП имеет не только половозрастные различия, но и территориальные. Наиболее высокая среднегодовая заболеваемость РМП по интенсивным показателям установлена в Северо-Казахстанской области

(7,7‰). Высокие показатели отмечены в Костанайской (7,0‰), Акмолинской (5,8‰) областях и по г. Алматы (5,7‰). Низкие показателями заболеваемости РМП отмечены в Южно-Казахстанской (1,4‰), Атырауской (1,4‰), Мангистауской (1,9‰) областях (рисунок 6).

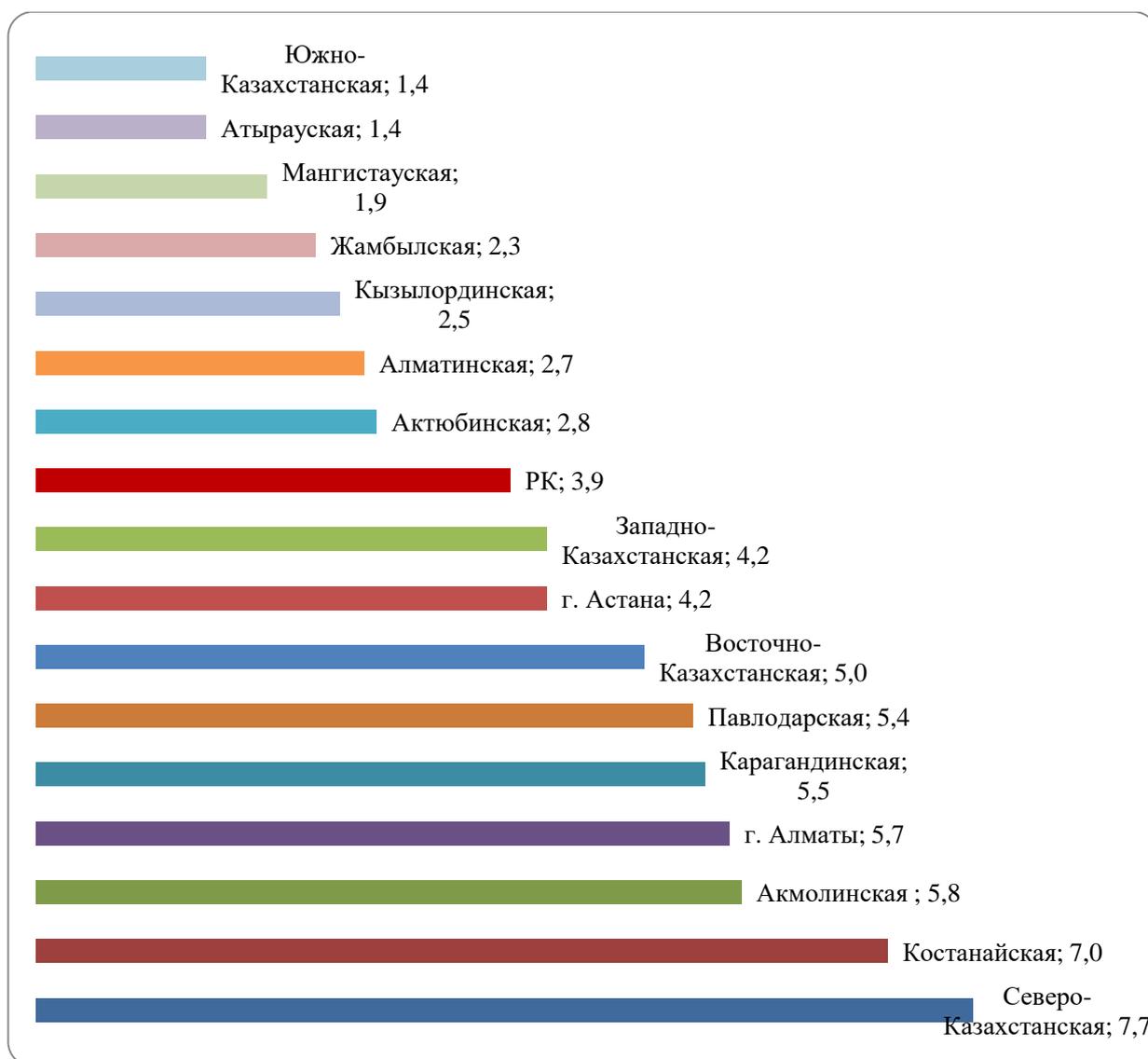


Рисунок 6 - Среднегодовые показатели заболеваемости РМП по областям Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

В таблице 7 представлены интенсивные и стандартизованные (мировые) показатели заболеваемости РМП по регионам РК.

Таблица 7 - Среднегодовые показатели заболеваемости РМП в регионах РК, 2004-2013 гг.

Область, город	Интенсивные показатели (на 100 тыс.населения)	Стандартизованные показатели (на 100 тыс.населения)
Северный регион		
Акмолинская	5,8±0,3	4,9±0,2
Костанайская	7,0±0,3	5,3±0,2
СКО	7,7±0,5	5,6±0,3
г.Астана	4,2±0,4	5,2±0,4
Всего по региону	6,0±0,3	5,1±0,3
Центральный регион		
Карагандинская	5,5±0,2	4,6±0,2
Восточный регион		
ВКО	5,0±0,3	3,9±0,2
Павлодарская	5,4±0,2	4,5±0,2
Всего по региону	5,2±0,2	4,2±0,2
Западный регион		
Актюбинская	2,8±0,2	3,1±0,5
Атырауская	1,4±0,1	1,7±0,2
ЗКО	4,2±0,2	3,8±0,2
Мангистауская	1,9±0,3	3,0±0,5
Всего по региону	2,6±0,2	2,9±0,4
Южный регион		
Алматинская	2,7±0,1	2,9±0,2
Жамбылская	2,7±0,2	2,3±0,2
Кызылординская	2,5±0,6	3,4±0,8
ЮКО	1,4±0,1	2,0±0,1
г.Алматы	5,7±0,1	5,1±0,1
Всего по региону	3,0±0,2	3,1±0,3

Наиболее высокие среднегодовые уровни заболеваемости отмечены в Северном регионе – интенсивный показатель заболеваемости составил 6,0±0,3‰, стандартизованный – 5,1±0,3‰. Северный регион представлен СКО, Костанайской, Акмолинской областями и г.Астаной. В г. Астане были зарегистрированы относительно низкие уровни заболеваемости РМП по данному региону и были равны 4,2±0,4 на 100 тысяч соответствующей популяции.

По интенсивным показателям самая высокая заболеваемость отмечена в СКО – $7,7 \pm 0,5\text{‰}$, самая низкая – в г.Астане – $4,2 \pm 0,4\text{‰}$, т.е. разница в показателях составляет более $3,5\text{‰}$. Разность сравниваемых величин статистически достоверна.

Стандартизованные показатели более выровнены и варьируют от $5,6 \pm 0,3\text{‰}$ в СКО до $4,9 \pm 0,2\text{‰}$ в Акмолинской области.

Динамика изменения показателей заболеваемости Северного региона РК мужского и женского пола неоднозначная и представлена на рисунке 7. Это свидетельствовало о половой вариабельности в распространении рака мочевого пузыря.

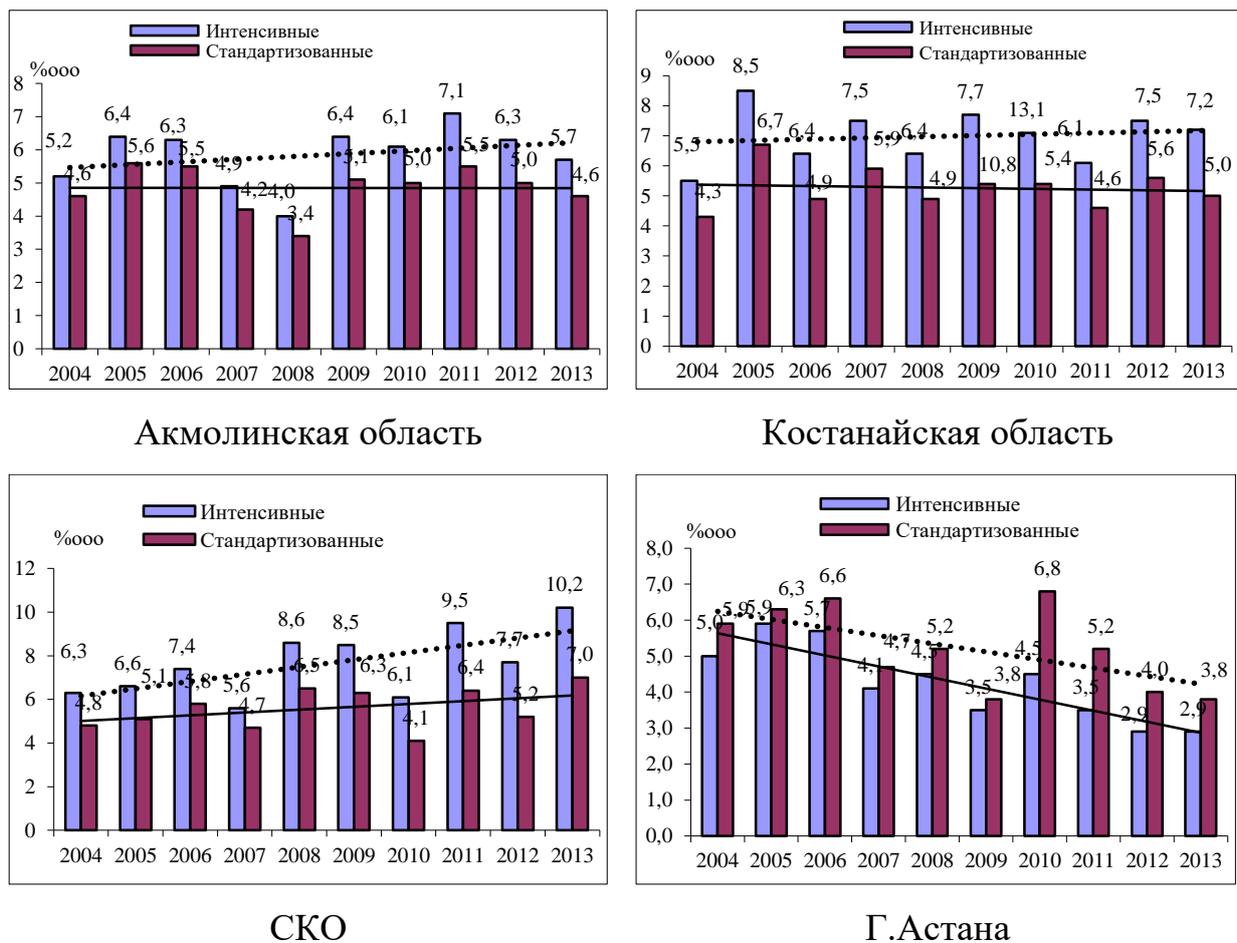


Рисунок 7 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Северного региона РК, 2004-2013 гг.

Интенсивные показатели заболеваемости РМП в Акмолинской области имеют тенденцию колебания: рост с 5,2‰ (2004 г.) до 7,1‰ (2011 г.) с последующим снижением до 5,7‰ ($T_{ин}=0,08$). Стандартизованные (мировой) показатели варьировались от 4,6‰ до 5,5‰ (2011 г.) со снижением до 4,6‰ в 2013 г. ($T_{ст}=-0,006$).

За изучаемый период заболеваемость мужского населения Акмолинской области первоначально увеличивалась с 9,4‰ в начале периода до 12,5‰ (2011 г.) с последующим снижением до 9,3‰ (интенсивные показатели). Темпы роста интенсивных показателей составил $T_{ин}=0,07$, стандартизованных $T_{ст}=0,09$. Среди женского населения данные показатели имеют тенденцию колебания с 1,3‰ (2004 г.) до 2,6‰ (2010 г.) с последующим незначительным снижением до 2,4‰ в 2013 году.

Динамика заболеваемости РМП в Костанайской области характеризуется колебаниями с 5,5‰ (2004 г.) до 8,5‰ (2005 г.), а в последние годы исследования снижались и составили 7,5-7,2‰.

Среди мужского населения области показатели заболеваемости в начале исследования составили 8,6‰ и имели тенденцию роста до 14,9‰ (2012 г.) с последующим снижением до 12,5‰ (2013 г.). Пик заболеваемости среди женского населения отмечается в 2008 году (3,2‰) с последующим снижением до 2,4‰ к 2013 г.

Если в Акмолинской и Костанайской областях кривая динамики заболеваемости носила преимущественно стабильный характер, то в СКО за период исследования отмечался рост как по интенсивным ($T_{ин}=0,3$), так и стандартизованным ($T_{ст}=0,1$) показателям. При этом в 2007, 2010 и 2012 гг. отмечалось снижение заболеваемости до 5,6‰, 6,1‰ и 7,7‰ (интенсивные показатели) при общем росте от 6,3‰ до 10,2‰.

Также за изучаемый период динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения СКО в целом имела тенденцию роста. Наибольший пик заболеваемости мужского населения отмечен в 2013 году на уровне 18,2‰ (интенсивный показатель) и 15,0‰ (стандартизованный показатель). Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости женского населения выросли с 9,5‰ (2000 г.) до 14,5‰ (2005 г.) со снижением к 2013 году до 10,1‰.

В отличие от других областей Северного региона, в г.Астане в целом за изучаемый период отмечалась динамика снижения заболеваемости: $T_{ин} = -0,3$ и $T_{ст} = -0,2$. При этом отмечался бимодальный характер снижения заболеваемости: первоначальный рост заболеваемости в 2004-2006 гг. с 5,0‰ до 5,7‰ соответственно с последующим снижением в течение 2007-2009 гг., затем рост с последующим снижением заболеваемости с 4,5‰ до 2,9‰ в 2013 году.

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости мужского населения г.Астаны за изучаемый период имела тенденцию снижения. Наибольший пик заболеваемости данной локализации наблюдается в 2010 году (7,6‰). Стандартизованные показатели выросли до 14,4‰ (2010 г.) с последующим снижением до 7,3‰ (2013 г.). Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости женского населения за указанный период колебались с 2,2‰ в начале периода с ростом до 5,0‰ (2005 г.) и снижением до 1,7‰ (2013 г.).

На рисунке 8 представлены повозрастные показатели заболеваемости РМП мужского и женского населения Северного региона.

Отмечается бимодальный характер роста заболеваемости с увеличением возраста населения с пиком в возрастных группах 60-69 лет и 70 лет и старше. Во всех областях отмечается значительное превышение заболеваемости мужского населения.

Вторым по уровню заболеваемости является Центральный регион, представленный Карагандинской областью со среднегодовым интенсивным показателем $5,5 \pm 0,2\text{‰}$ и стандартизованным $4,6 \pm 0,2\text{‰}$.

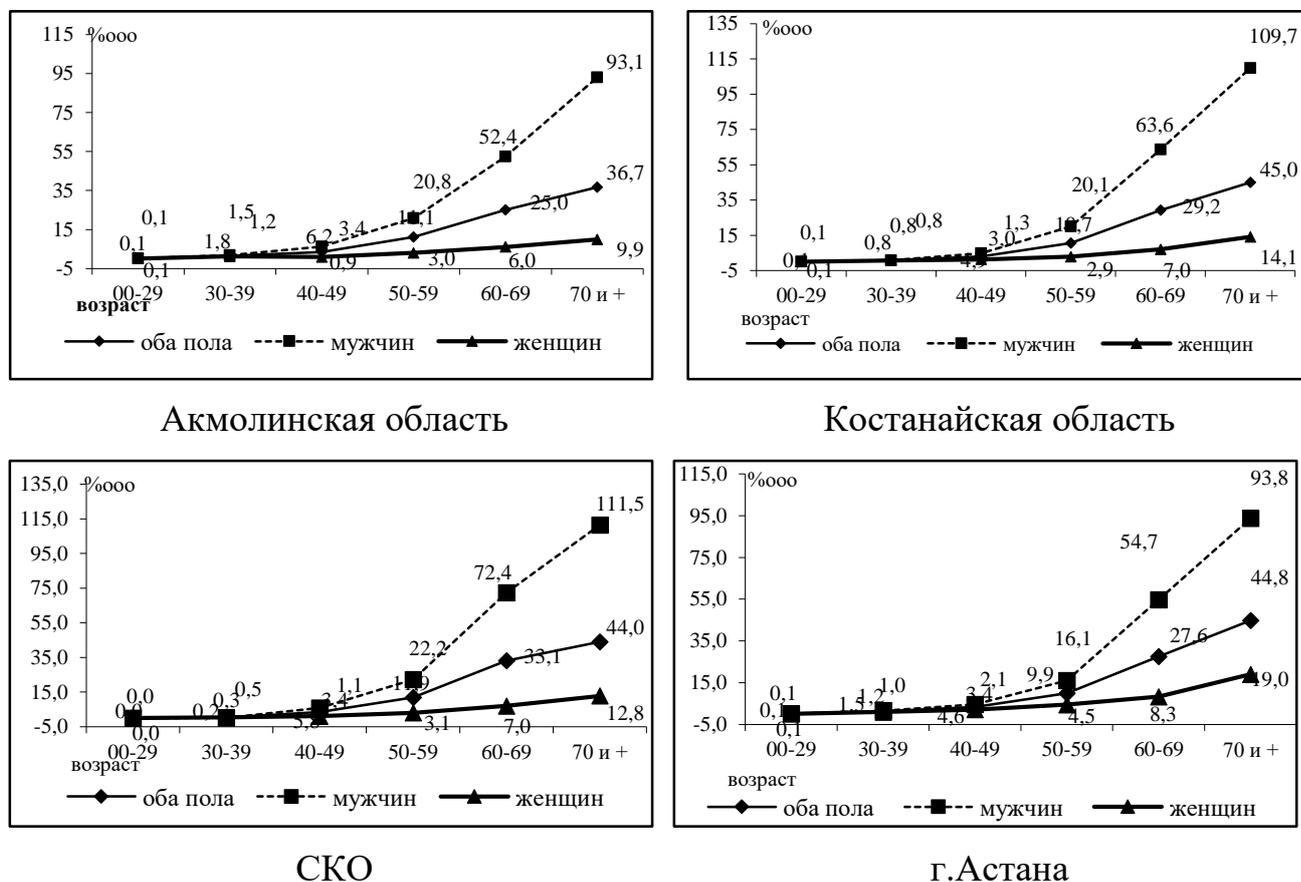


Рисунок 8 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Северного региона РК за 2004-2013 гг.

Как представлено на рисунке 9, интенсивные показатели заболеваемости РМП за указанный период в динамике имели тенденцию повышения с $5,0\text{‰}$ (2004 г.) до $5,1\text{‰}$ (2013 г.). Стандартизованные показатели заболеваемости РМП самыми высокими были в 2007 г. ($5,4\text{‰}$), а самыми низкими – в 2013 г. ($4,0\text{‰}$). В целом тренд интенсивных показателей имеет ровный вид, тогда как тренд стандартизованных показателей имеет отрицательную динамику $T_{ст} = - 0,04$.

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости РМП мужского населения области за изучаемый период характеризуется

двугорбой кривой, причем первый горб с пиком в 2006 году (интенсивный показатель 10,8‰, стандартизованный 11,6‰), второй – в 2012 году (интенсивный и стандартизованный показатели 10,4‰). Темпы динамики составили $T_{ин} = -0,01$ и $T_{ст} = -0,09$. Динамика заболеваемости женского населения также имеет двугорбую кривую с пиками на год позже – в 2007 и 2013 гг. с противонаправленными темпами: $T_{ин} = 0,03$ и $T_{ст} = -0,01$ вследствие отличия по возрастной структуре населения от мирового стандарта.

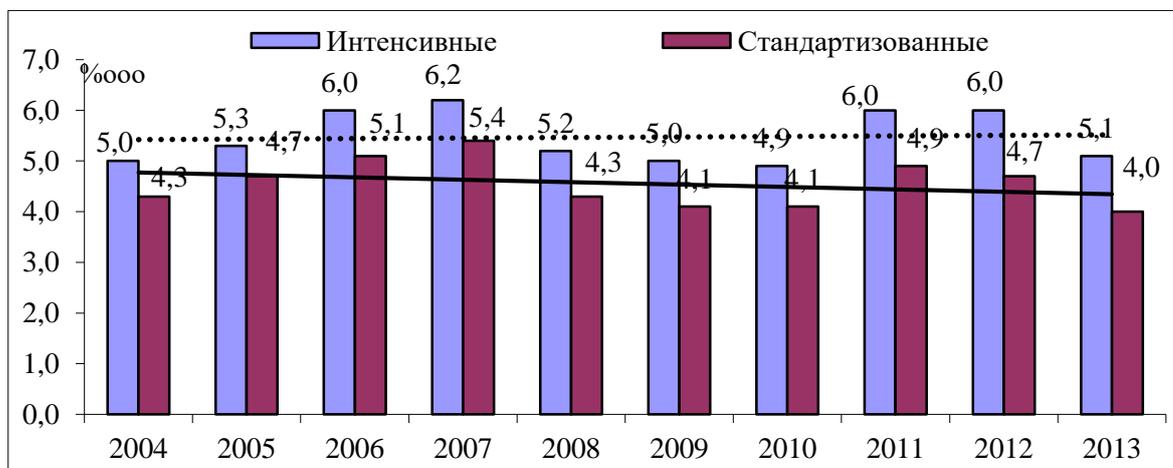


Рисунок 9 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря населения Карагандинской области за 2004-2013 гг.

Анализ показателей по возрастной заболеваемости показал, что для возрастных групп всего населения Центрального региона характерен бимодальный рост показателей среди лиц 60-69 лет и 70 лет и старше. При этом показатели заболеваемости среди мужского населения соответствовали 53,0‰ и 84,3‰, среди женщин – 5,3‰ и 13,8‰ соответственно (рисунок 10).

Следующим по уровню заболеваемости после Северного и Центрального следует Восточный регион со среднегодовыми показателями $5,2 \pm 0,2$ ‰ (интенсивный) и $4,2 \pm 0,2$ ‰ (стандартизованный). Регион представлен Восточно-Казахстанской и Павлодарской областями.

По интенсивным показателям высокая заболеваемость отмечена в Павлодарской области – $5,4 \pm 0,2\text{‰}$, в ВКО ниже – $5,0 \pm 0,3\text{‰}$.

Стандартизованные показатели ниже, но разница больше: $4,5 \pm 0,2\text{‰}$ и $3,9 \pm 0,2\text{‰}$ соответственно.

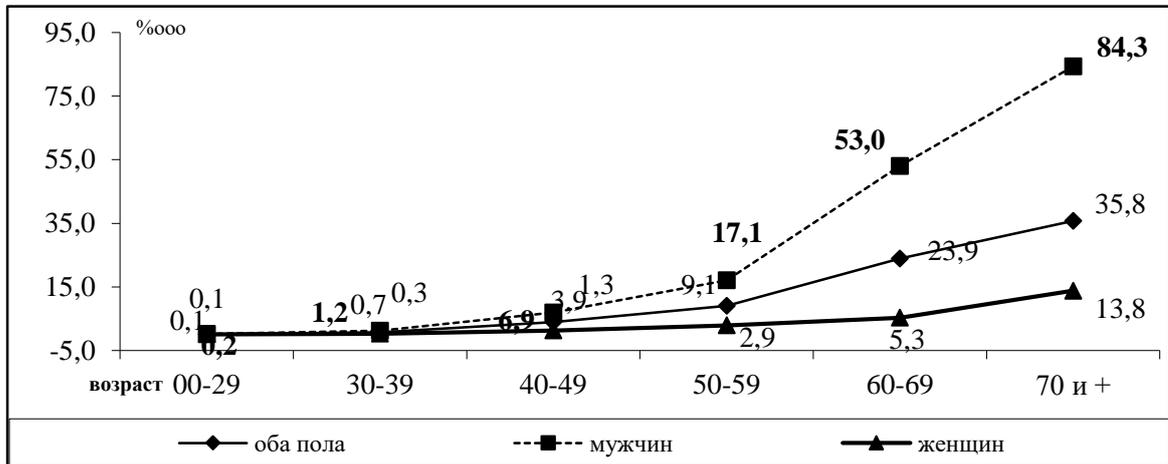


Рисунок 10 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Карагандинской области за 2004-2013 гг.

Динамика изменения показателей заболеваемости Восточного региона РК среди мужского и женского пола неоднозначная и представлена на рисунке 11.

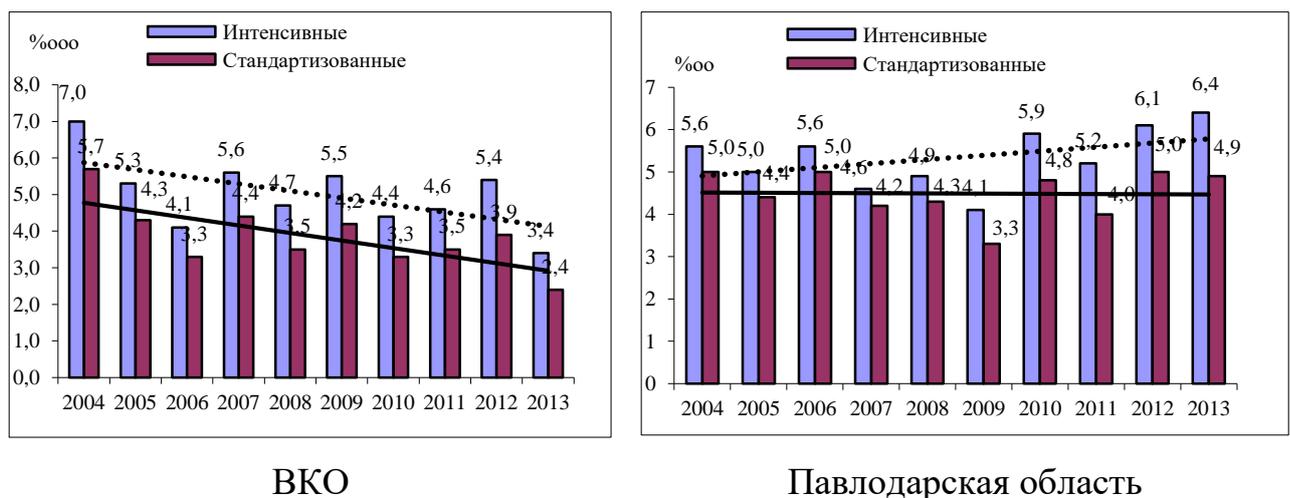


Рисунок 11 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Восточного региона РК, 2004-2013 гг.

Интенсивные показатели заболеваемости в ВКО имеют тенденцию снижения почти в 2 раза: от 7,0‰ (2004 г.) до 3,4‰ (2013 г.) с пиками высокой заболеваемости до 5,4-5,6‰ в 2007, 2009 и 2012 гг., $T_{ин} = -0,1$. Такие же изменения отмечались по стандартизованным показателям со снижением от 5,7‰ (2004 г.) до 2,4‰ (2013 г.), $T_{ст} = -0,2$.

Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости мужского населения области за изучаемый период имела волнообразный характер с тенденцией снижения. При стартовом показателе 12,8‰, в 2006 году отмечено снижение до 6,9‰ с последующим ростом и снижением заболеваемости до 6,5‰ в 2013 году. Стандартизованные показатели снизились с 13,0‰ (2004 г.) до 5,7‰ (2013 г.). При анализе динамики заболеваемости женского населения отмечен рост заболеваемости в 2008-2009 гг. с 1,7‰ до 2,4‰ с последующим снижением до 0,7‰ к концу изучаемого периода. Стандартизованные показатели были ниже (соответственно 1,2‰, 1,6‰ и 0,4‰), $T_{ин, ст} = -0,05$.

В Павлодарской области, в отличие от ВКО, за изучаемый период отмечалась тенденция роста заболеваемости: $T_{им} = 0,09$, $T_{ст} = 0$, несмотря на то, что в 2007-2009 гг. отмечалось снижение заболеваемости до уровней 4,1‰ (интенсивный показатель) и 3,3‰ (стандартизованный показатель).

Среди мужского населения области тренды интенсивных и стандартизованных показателей имеют разную направленность: $T_{ин} = 0,1$, $T_{ст} = -0,04$. Это связано, возможно, с тем, что из 10 лет исследуемого периода в 2007-2009 гг. отмечалось снижение заболеваемости с выравниванием интенсивных и стандартизованных показателей в 2009-2011 гг., т.е. имел место рост заболеваемости среди более молодых групп населения. Среди женщин отмечен рост заболеваемости с 2004 по 2010 гг. до 2,5‰ с последующим резким снижением до 0,8‰ и возобновлением роста до 2,3‰, $T_{ин} = 0,04$, $T_{ст} = 0,0$.

При изучении повозрастной заболеваемости отмечен бимодальный характер роста заболеваемости с пиками в возрасте 70 лет и старше (рисунок 12). Причем кривая заболеваемости мужского населения в ВКО более пологая, а в Павлодарской области уровень заболеваемости среди мужчин в возрасте 50-59 лет выше (20,4‰), чем в соседней ВКО (15,0‰). Уровень заболеваемости женщин Павлодарской области в 50-59 лет также был выше, чем в ВКО (2,9‰ и 1,3‰ соответственно).

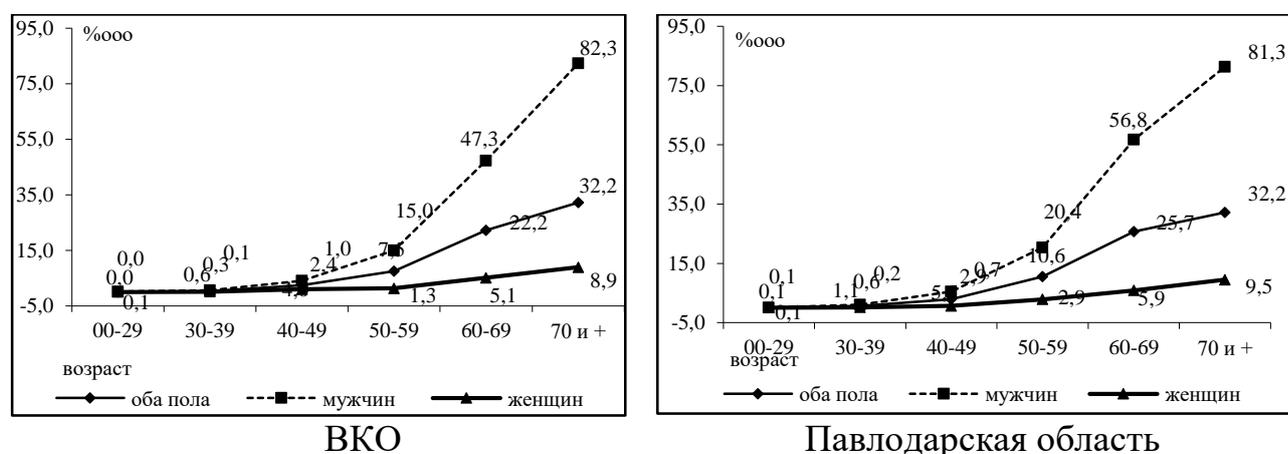
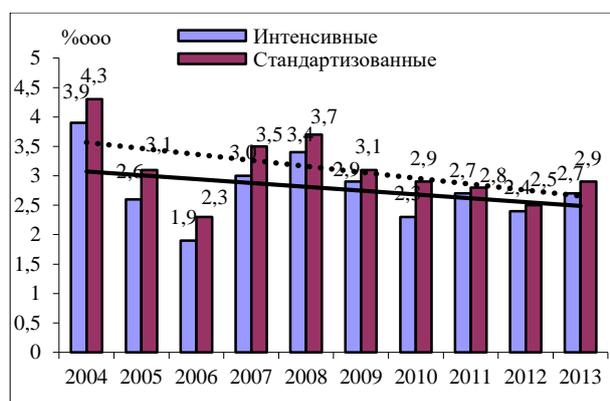


Рисунок 12 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Восточного региона РК за 2004-2013 гг.

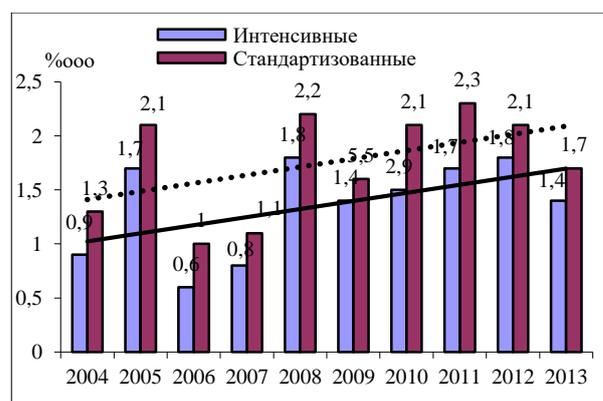
Заболеваемость РМП в Западном регионе, представленным ЗКО, Актюбинской, Атырауской и Мангистауской областями, является самой низкой в стране – грубые среднегодовые показатели составили $2,6 \pm 0,2$ ‰, стандартизованные несколько выше – $2,9 \pm 0,4$ ‰. Заболеваемость варьировала от $1,4 \pm 0,1$ ‰ в Атырауской области (самый низкий уровень) до $4,2 \pm 0,2$ ‰ в ЗКО. Динамика изменения показателей заболеваемости Западного региона РК неоднозначная и представлена на рисунке 13.

Показатели заболеваемости в Актюбинской области имеют тенденцию колебания: снижение заболеваемости до 2006 года до 1,9‰, затем рост с последующим снижением до 2,9‰. Тренды интенсивных и стандартизованных

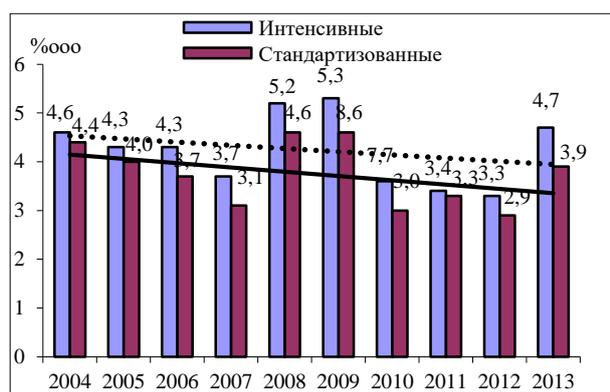
показателей имели отрицательную направленность ($T_{ин,ст} = -0,1$). Аналогичная картина динамики заболеваемости отмечена среди мужского населения. Показатели заболеваемости среди женщин нестабильны и варьируют от 0,3‰ в 2005 году и 0,2‰ в 2011 и 2013 гг. до 2,5‰ в 2008 году с отрицательным темпом роста $T_{ин,ст} = -0,06$.



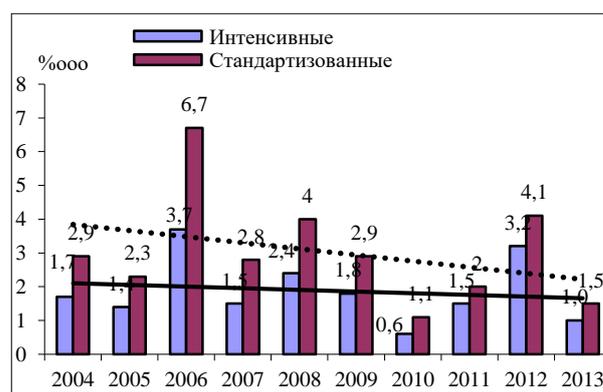
Актюбинская область



Атырауская область



Западно-Казахстанская область



Мангистауская область

Рисунок 13 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Западного региона РК, 2004-2013 гг.

Единственная область в регионе с положительным трендом роста – Атырауская – $T_{ин,ст} = 0,07$ с ростом интенсивных показателей от 0,9‰ в 2004 году до 1,8‰ в 2012 году, стандартизованных от 1,3‰ до 2,3 в 2011 году. Заболеваемость среди мужчин имела бимодальный характер роста с пиками заболеваемости в 2005 и 2011 гг. и $T_{ин,ст} = 0,1$. Заболеваемость женского населения имела неоднородный характер с положительным темпом роста, и варьированием

показателей заболеваемости от 0,04‰ в 2005 году до 1,5‰ в 2010 году, хотя в отдельные годы (2007, 2009 гг.) не было зарегистрировано ни одного случая РМП среди женщин.

В ЗКО, несмотря на рост заболеваемости в 2008-2009 гг., отмечается четкая тенденция снижения заболеваемости с 4,6‰ до 3,3‰, за исключением 2013 года, когда вновь отмечен рост показателя заболеваемости до 4,7‰. Заболеваемость отдельно среди мужчин и женщин соответствовали общей тенденции снижения, несмотря на то, что в 2013 г. Интенсивный показатель заболеваемости возрос с 0,6‰ до 1,6‰, а стандартизованный с 0,5‰ до 1,0‰.

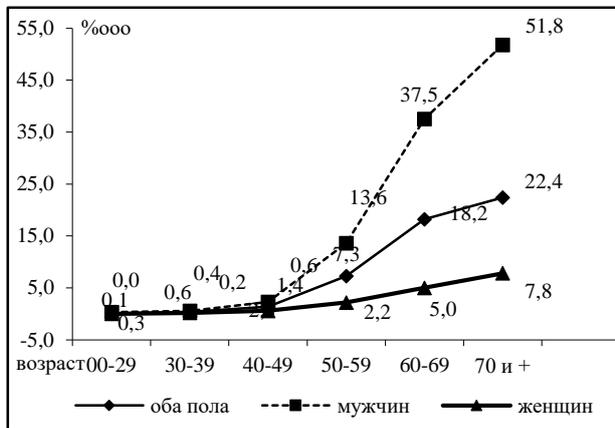
В Мангистауской области интенсивные показатели заболеваемости колебались от 1,7‰ (2004 г.) до 3,7‰ (2006 г.) и 0,6‰ (2010 г.), а стандартизованные от 6,7‰ (2006 г.) до 1,1‰ (2010 г.) и 1,5‰ (2013 г.) с $T_{ин} = -0,04$ и $T_{ст} = -0,1$. Стандартизованная заболеваемость мужского населения была стабильна на уровне 5,0-6,0‰ с ростом в отдельные годы до 14,0‰ (2006 г.) и 7,4‰ (2012 г.). Заболеваемость женского населения после 2009 года снизилась до 0 (2010 г.) и 0,3‰ в 2013 г.

На рисунке 14 представлены среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости населения Западного региона РК.

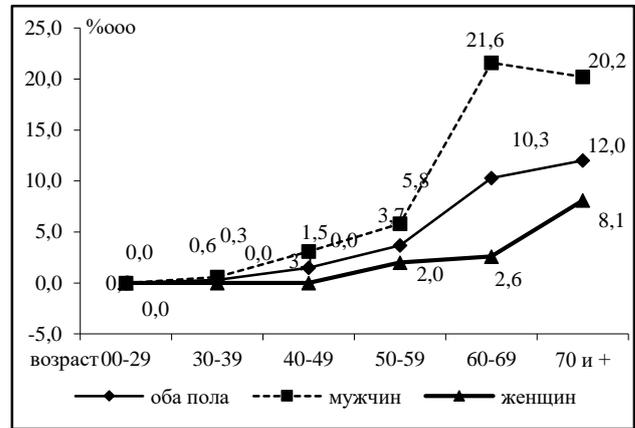
Повозрастные показатели заболеваемости мужского и женского населения региона увеличивались по мере старения населения и имели в ЗКО и Мангистауской области унимодальный характер роста с пиком заболеваемости в возрастных группах 70 лет и старше, и бимодальный – в Актюбинской и Атырауской областях, где имелось два пика заболеваемости в 60-69 лет и 70 лет и старше.

Южный регион представлен 4 областями с низким уровнем заболеваемости РМП (ЮКО, Алматинской, Жамбылской и Кызылординской) и г.Алматы – с одним из высоких по стране показателей заболеваемости $5,7 \pm 0,1$, что было

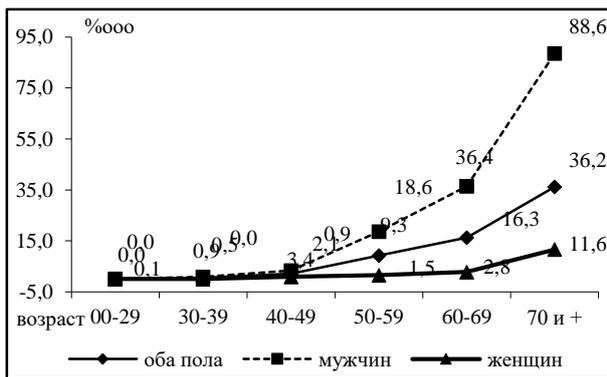
статистически достоверно выше, чем в других областях Южного региона ($p < 0,001$) (рисунок 15).



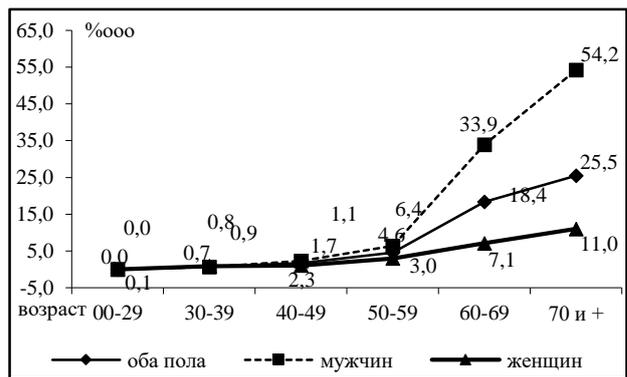
Актыбинская область



Атырауская область



Западно-Казахстанская область

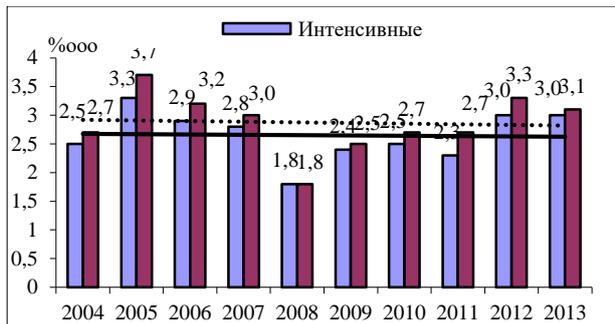


Мангистауская область

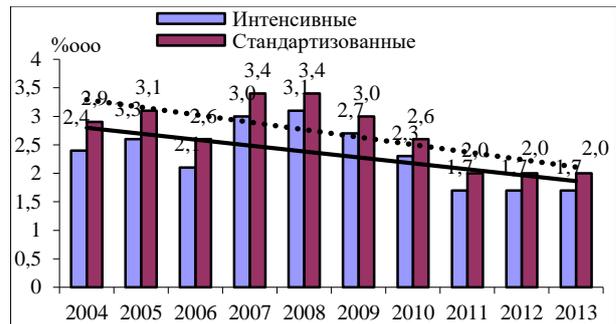
Рисунок 14 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Западного региона РК за 2004-2013 гг.

В течение изучаемого периода заболеваемость РМП в Алматинской области находилась на уровне 2,5-3,0‰ с $T_{ин} = 0,0$ и $T_{ст} = -0,01$, пиком заболеваемости в 2005 году (3,7‰) и снижением до 1,8‰ в 2008 году. Кривые заболеваемости мужского (4,3-5,3‰) и женского (0,7-1,1‰) населения были во многом похожи, за исключением больших перепадов показателей заболеваемости среди женщин – от 1,7‰ (2005 г.) до 0,2‰ (2009 г.).

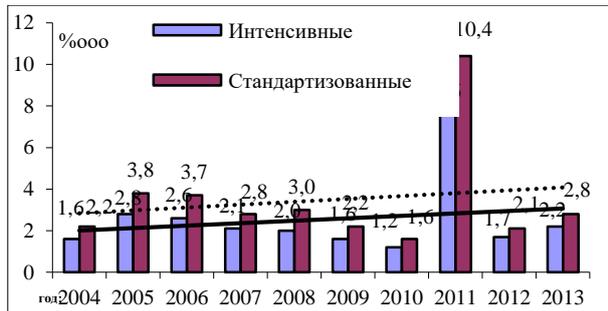
В Жамбылской области с 2009 года отмечается неуклонное снижение заболеваемости с 3,0‰ (стандартизованный показатель) до 2,0‰ (2013 г.), $T_{ин, ст} = -0,1$. Заболеваемость среди мужского и женского населения имела пики заболеваемости в разные годы. Так, среди мужчин высокая стандартизованная заболеваемость (6,9-7,3‰) зафиксирована в 2007-2008 гг., среди женщин – 1,5‰ в 2005 году.



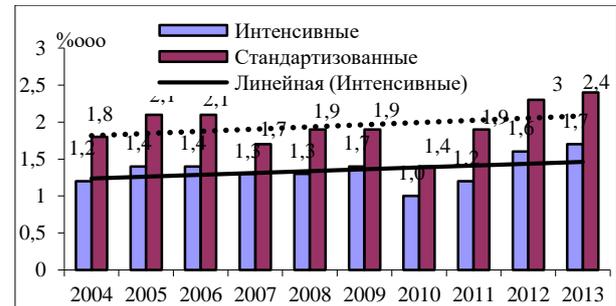
Алматинская область



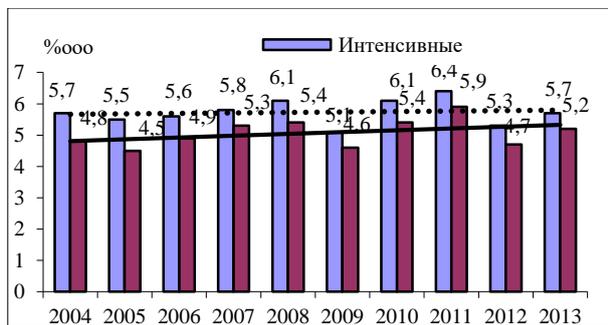
Жамбылская область



Кызылординская область



ЮКО



г. Алматы

Рисунок 15 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Южного региона РК, 2004-2013 гг.

Кызылординская область характеризуется достаточно стабильными показателями заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения на уровне 2,0‰ (стандартизованные), за исключением пика заболеваемости в 2011 году до 10,4‰, сформированного большей частью за счет пика заболеваемости мужского населения (19,5‰ при варьировании показателей от 3,8‰ до 7,8‰). Заболеваемость женского населения варьировала от 0,4‰ до 2,2‰ с пиком 3,7‰ в 2011 году.

Показатели интенсивной и стандартизованной заболеваемости в ЮКО были стабильными с тенденцией роста от 1,8‰ (2004 г.) до 2,4‰ (2013 г.), $T_{ин, ст}=0,02$. Заболеваемость мужчин более чем в 5 раз превышала заболеваемость женщин и имела тенденцию роста ($T_{ин}=0,05$, $T_{ст}=0,09$), в то время как заболеваемость среди женского населения имела небольшую тенденцию снижения ($T_{ин}=0,0$, $T_{ст}= - 0,01$).

Динамика заболеваемости РМП в г.Алматы за изучаемый период имеет стабильный характер на уровне интенсивных показателей 5,7-6,4‰, стандартизованных – 4,6-5,2‰. Показатели заболеваемости мужского населения также имеют стабильную динамику на уровне 9,6-10,0‰ с тенденцией к снижению ($T_{ин}= -0,08$, $T_{ст}= -0,06$), в то время как заболеваемость женского населения менее стабильна и варьирует от 1,5‰ до 3,1‰ с $T_{ин, ст}= 0,08$.

На рисунке 16 представлены половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Южного региона РК.

Их анализ показывает, что для населения Южного региона, также, как преимущественно для других, рост заболеваемости отмечается в возрастных группах 60-69 лет и 70 лет и старше, и носит бимодальный характер.

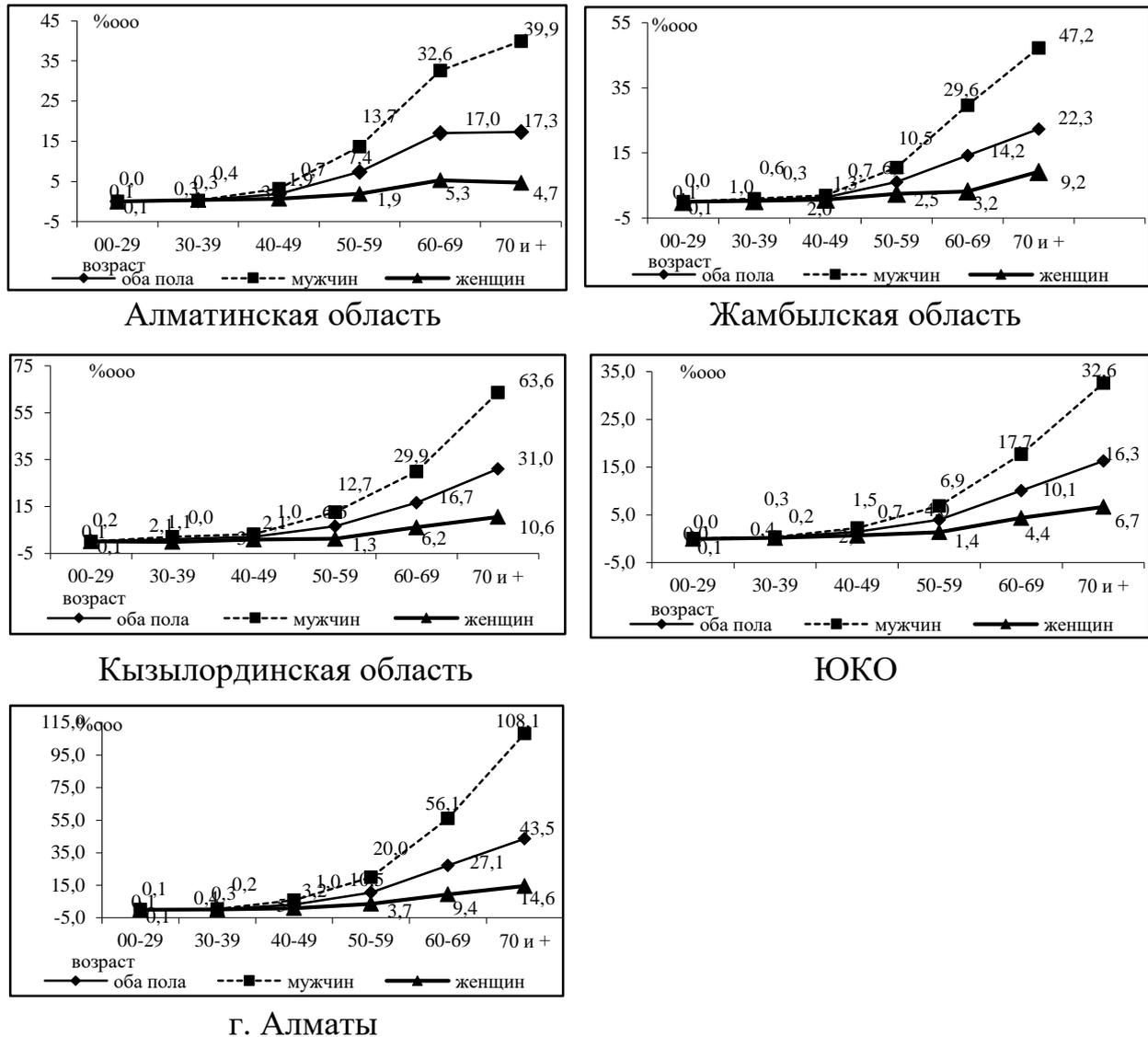


Рисунок 16. Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Южного региона РК за 2004-2013 гг.

3.2 Этническая вариабельность рака мочевого пузыря в регионах Республики Казахстан

Этнический состав населения является одним из ведущих эпидемиологических факторов, способствующих возникновению злокачественных опухолей вообще и РМП в частности. В нашей работе анализу подвергнуты две основные этнические группы населения Республики: казахи и русские.

Общий среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости РМП среди лиц казахской национальности по стране за 2004-2013 гг. составил 1,6‰, русской – 8,7‰, т.е. соотношение составляло 2 к 11. В таблице 8 представлены интенсивные показатели заболеваемости РМП в регионах РК среди двух этносов.

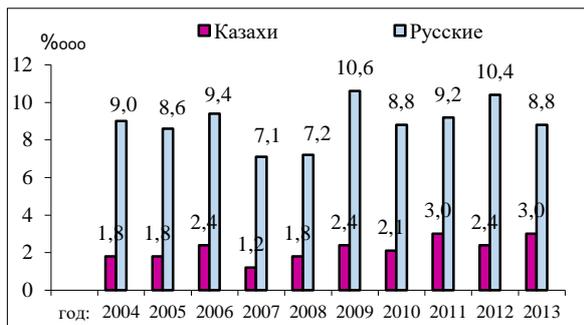
Таблица 8 - Среднегодовые показатели заболеваемости РМП среди казахского и русского этноса в регионах РК, 2004-2013 гг.

Область, город	Заболеваемость среди казахов (на 100 тыс.населения)	Заболеваемость среди русских (на 100 тыс.населения)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Северный регион		
Акмолинская	2,2	8,9
Костанайская	2,2	8,0
СКО	1,5	10,5
г.Астана	1,7	8,2
Всего по региону	1,9	8,9
Центральный регион		
Карагандинская	1,9	8,0
Восточный регион		
ВКО	1,9	9,5
Павлодарская	1,8	9,6
Всего по региону	1,9	9,6
Западный регион		
Актюбинская	1,3	10,0
Атырауская	1,2	4,0
ЗКО	1,6	11,0
Мангистауская	1,1	8,7
Всего по региону	1,3	8,4
Южный регион		
Алматинская	1,2	7,1
Жамбылская	1,3	7,1
Кызылординская	1,7	10,5
ЮКО	0,8	7,1
г.Алматы	2,1	11,4
Всего по региону	1,4	8,6
Всего по РК	1,6	8,7

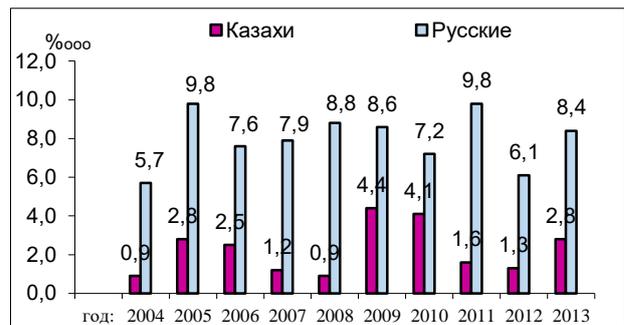
Преимущество заболевания среди русского этноса сохранялось во всех регионах и варьировало от 3,3-3,6 в Атырауской и Костанайской областях до 7,7-9 раз в Актыбинской, Мангистауской и Южно-Казахстанской областях.

Среднегодовая заболеваемость казахской и русской популяции в Северном регионе за 2004-2013 гг. выше среднереспубликанских показателей, при этом на 2 заболевших лица казахского этноса приходится 9 лиц русской национальности. При этом среди казахского этноса в целом по республике наибольшая заболеваемость отмечена в Северном регионе.

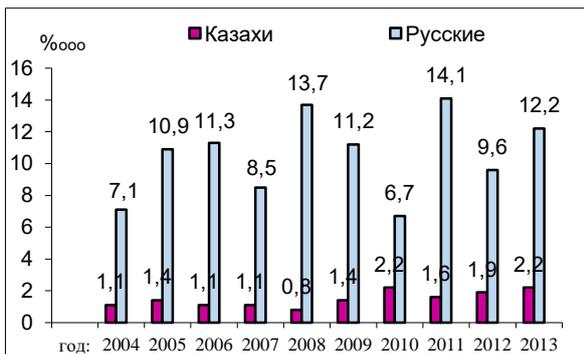
На рисунке 17 представлены динамика заболеваемости лиц казахского и русского этноса в Северном регионе за 2004-2013 гг.



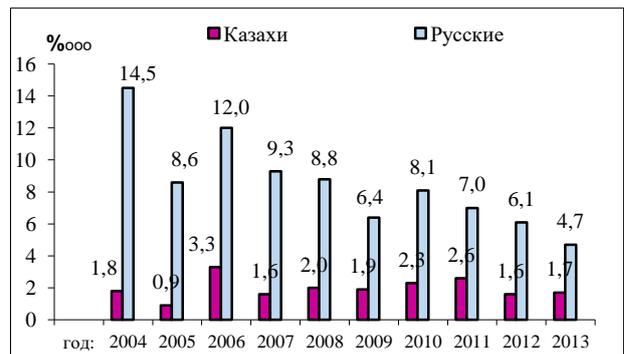
Акмолинская область



Костанайская область



СКО



Г.Астана

Рисунок 17 - Интенсивные показатели заболеваемости РМП казахского и русского населения Северного региона РК, 2004-2013 гг.

Среднегодовая заболеваемость казахского населения Акмолинской области за 2004-2013 гг. составила 2,2‰, с тенденцией к росту от 1,8‰ (2004 г.) до 3,0‰ (2013 г.). Заболеваемость русского населения области за исследуемый период составила 8,9‰. Динамика заболеваемости РМП русского населения имела стабильный характер, с колебаниями от 7,1‰ (2007-2008 гг.) до 10,6‰ (2009 г.). Лица казахской популяции заболевали в 4 раза реже чем русской.

Среднегодовая заболеваемость казахов Костанайской области за 2004-2013 гг. составила 2,2‰, с небольшой тенденцией к росту до 2,8‰ (2013 г.) и значительными колебаниями показателей в течение исследуемого периода – от 0,9‰ в 2004 и 2008 гг. до 4,4‰ в 2009 г. Среднегодовая заболеваемость русского населения области составила 8,0‰, динамика заболеваемости была разнонаправленной. Пик показателя заболеваемости отмечен в 2005 и 2011 гг. до 9,8‰, с последующим снижением до 8,4‰. Соотношение заболевших казахов к русским составляло 2 к 7.

Интенсивный показатель среднегодовой заболеваемости казахского населения СКО составил 1,5‰. В динамике отмечался рост заболеваемости от 1,1‰ до 2,2‰. Показатель заболеваемости лиц русской национальности области (10,5‰) был самым высоким в регионе и одним из высоких в стране. Динамика заболеваемости русского населения была нестабильной, варьировала от 6,7‰ в 2010 году до 14,1‰ в 2011 году, но в целом отмечается выраженная тенденция к росту от 7,1‰ в начале исследования до 12,2‰ в 2013 году. Соотношение 2 к 14 свидетельствует, что в области уровень заболеваемости казахской национальности был невысоким, т.е. РМП в СКО чаще всего диагностировался у русского этноса.

Среднегодовой показатель заболеваемости казахского этноса в г.Астане составил за 2004-2013 гг. 1,7‰, заболеваемость имела относительно стабильный характер в отличие от заболеваемости лиц русской национальности со среднегодовым показателем 8,2‰. Этнической особенностью РМП в

г.Астане является выраженная динамика снижения заболеваемости русского этноса в течение 10 лет с 14,5‰ до 4,7‰.

Среднегодовая заболеваемость лиц казахской национальности в Центральном регионе Казахстана, представленной Карагандинской областью, составила 1,9‰, что превышало среднереспубликанский показатель, а русской национальности – 8,0‰, что было ниже среднего показателя заболеваемости лиц русского этноса по стране за исследуемый период. Динамика этих показателей в Карагандинской области представлена на рисунке 18.

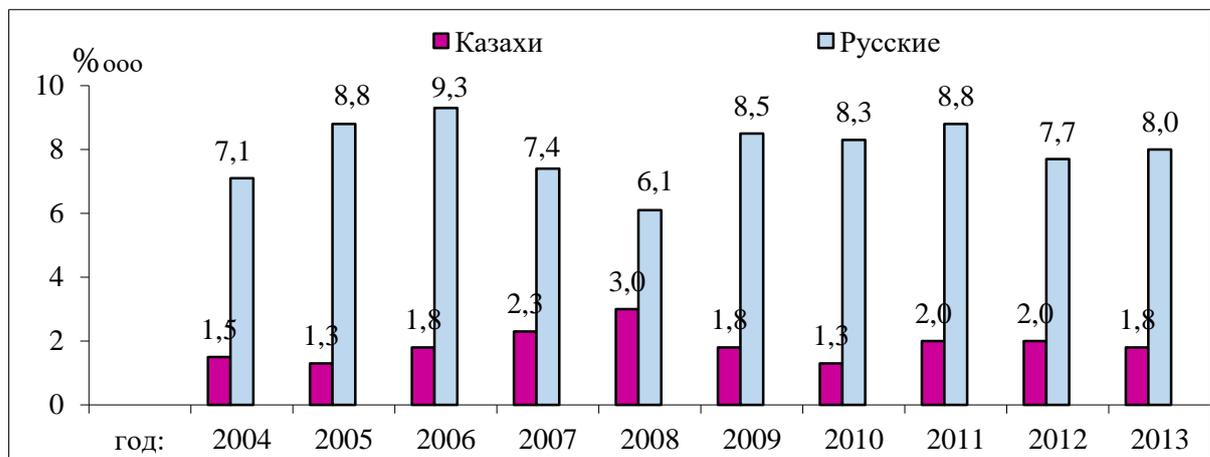


Рисунок 18 - Среднегодовые интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Карагандинской области за 2004-2013 гг.

Динамика заболеваемости казахского населения варьировала от 1,3‰ (2005, 2010 гг.) до 3,0‰ (2008 г.), в целом была стабильна на уровне 1,8-2,0‰ с небольшой тенденцией к росту. Кривая заболеваемости лиц русского этноса была бимодальной с пиками в 2006 и 2011 гг. и общим ростом заболеваемости от 7,1‰ до 8,0‰. Заболеваемость русского этноса в Центральном регионе РК превышает заболеваемость казахского этноса в 4,2 раза.

Среднегодовая заболеваемость казахского и русского этносов в Восточном регионе Казахстана была выше среднереспубликанских показателей, при этом соотношение казахов к русским составляло 2 к 10, т.е. заболеваемость лиц

казахской национальности была несколько выше, чем в целом по стране. Динамика показателей заболеваемости двух этносов в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях за период 2004-2013 гг. представлена на рисунке 19.

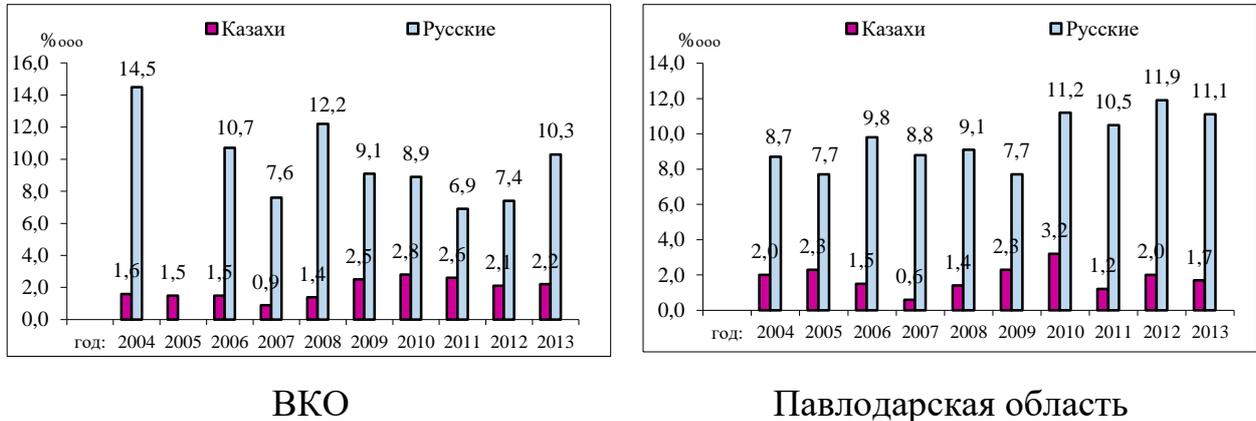


Рисунок 19 - Интенсивные показатели заболеваемости РМП

казахского и русского населения Восточного региона РК, 2004-2013 гг.

В ВКО среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости казахского населения за 2004-2013 гг. составил 1,9‰. Динамика характеризовалась тенденцией к росту с пиками заболеваемости до 2,8‰ (2010 г.). Среднегодовая заболеваемость русского населения области за исследуемый период составила 9,5‰, отмечалось снижение заболеваемости с 14,5‰ в 2003 году до 7,4‰ в 2012 году. Т.е., в отличие от положительной динамики заболеваемости казахского населения, имело место отрицательная динамика заболеваемости русского населения ВКО.

В Павлодарской области напротив, в течение исследуемого периода отмечалась стабилизация заболеваемости казахской популяции и рост заболеваемости русской популяции при аналогичных с ВКО среднегодовых показателях заболеваемости и соотношении этносов. Также более значительны были колебания показателей заболеваемости среди лиц казахской национальности – от 0,5‰ в 2007 году до 3,2‰ в 2010 году. Среди лиц русской

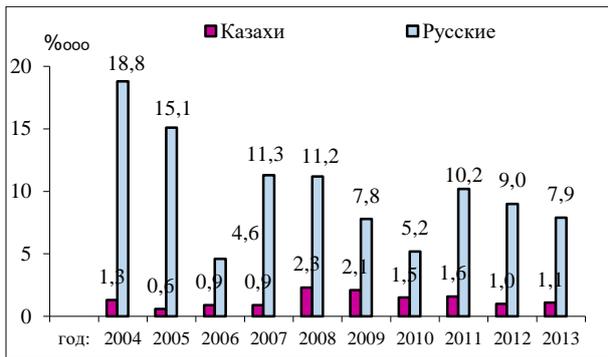
национальности отмечен рост заболеваемости с 8,7‰ до 11,1‰ с отрицательным пиком 7,7‰ в 2009 году.

Заболеваемость лиц казахской популяции в Западном регионе, где преобладает коренная национальность, была значительно ниже республиканских показателей. Среднегодовые показатели заболеваемости лиц русской национальности были неоднозначны – в Актюбинской области и ЗКО (10,0‰ и 11‰ соответственно) были одними из самых высоких в стране, а в Атырауской области заболеваемость среди русского этноса была самой низкой в Казахстане – 4,0‰. Соотношение больных РМП по этническому признаку также было неоднозначным: при среднерегionalном показателе 2 к 13 в Атырауской области соотношение было 2 к 7, а в Мангистауской области – 2 к 16. При этом социально-экономические, культурно-этнические и другие факторы в этих областях практически одинаковые. Динамика заболеваемости РМП в областях Западного региона среди различных этносов представлена на рисунке 20.

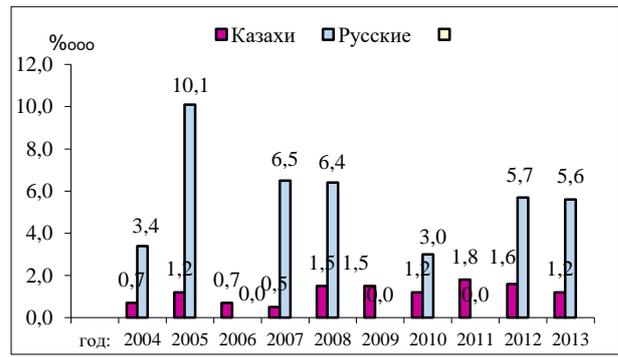
В целом для Западного региона характерно снижение заболеваемости русского этноса и стабилизация заболеваемости казахской популяции с небольшой тенденцией к росту в Атырауской области.

В Актюбинской области за изучаемый период заболеваемость казахской популяции варьировала от 0,6-0,9‰ в 2004-2006 гг. до 2,1-2,3‰ в 2008-2009 гг., а русской популяции – от 4,6‰ в 2006 году до 18,8‰ в 2004 и 7,9‰ в 2013 году.

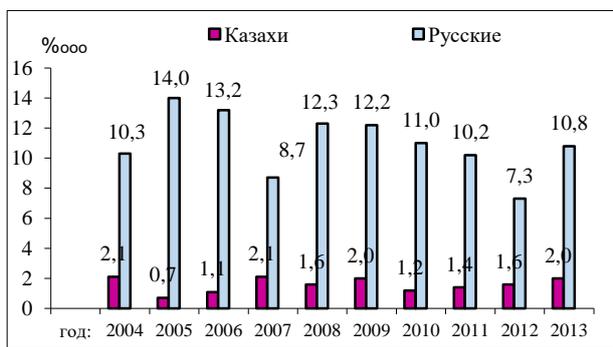
В Атырауской области показатели заболеваемости казахской национальности варьировали от 0,7‰ в 2004, 2006 гг. до 1,5-1,6‰ в 2008-2009 и 2012 гг. Заболеваемость русского населения была очень изменчива: в отдельные годы (2006, 2009, 2011) не было выявлено ни одного случая заболевания среди лиц русской национальности, а в 2005 году отмечен пик до 10,1‰, что характерно для редких заболеваний среди малочисленной популяции.



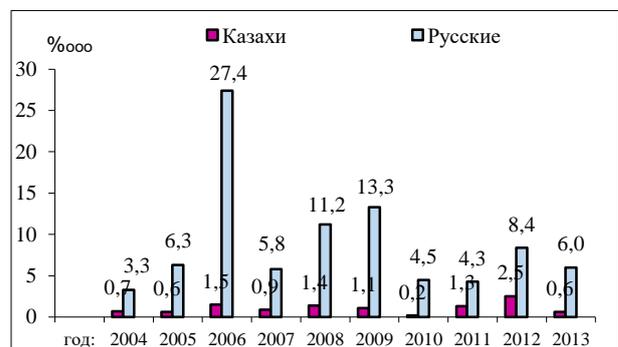
Актыбинская область



Атырауская область



Западно-Казхстанская область



Мангистауская область

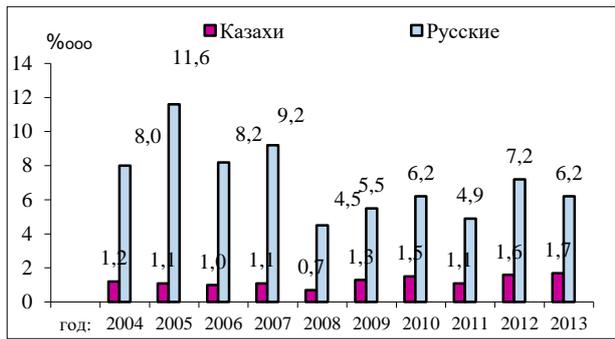
Рисунок 20 - Интенсивные показатели заболеваемости РМП казахского и русского населения Западного региона РК, 2004-2013 гг.

В ЗКО заболеваемость среди казахской популяции была самой высокой в регионе (1,6‰) и стабильной на протяжении исследуемого периода. Заболеваемость русской популяции также была относительно стабильной на уровне 11,0‰ с динамикой снижения от 14,0‰ (2005 г.) до 10,8‰ (2013 г.) и низкими пиками заболеваемости до 8,7‰ (2007 г.) и 7,3‰ (2012 г.).

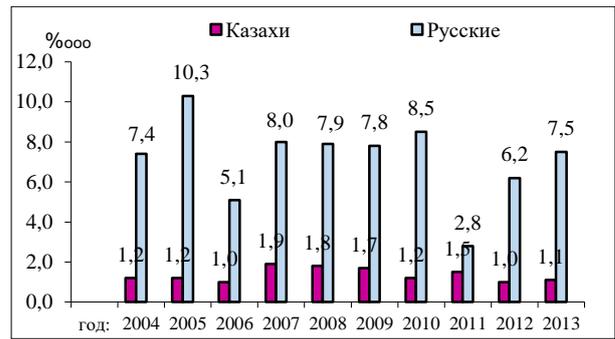
Для Мангистауской области характерна одна из самых низких по стране уровней заболеваемости среди казахского населения. Значительные колебания показателей заболеваемости среди русского населения до 27,4‰ в 2006 году, что характерно для регионов с малочисленным русским этносом, в целом увеличили уровень среднегодовой заболеваемости до 8,7‰.

Южный регион, представленный ЮКО, Алматинской, Жамбылской, Кызылординской областями и г.Алматы, характеризуется показателями заболеваемости среди казахского и русского этносов ниже республиканских показателей – соответственно 1,4‰ и 8,6‰ с соотношением этносов 2 к 12, что свидетельствует о более высоком уровне заболеваемости русского этноса. В регионе имеется самое большое по стране соотношение заболеваемости между этносами – 2 к 18 (ЮКО). В то же время в регионе имеются значительные различия среднегодовой заболеваемости от 0,8‰ в ЮКО до 2,1‰ в г.Алматы среди лиц казахской национальности. Кызылординская область и г.Алматы имеют одни из самых высоких показателей среднегодовой заболеваемости среди русского населения – 10,5‰ и 11,4‰ соответственно. При этом Южный регион по этническому составу достаточно разнообразен, включая высокий уровень преобладания казахской популяции в Кызылординской области. Динамика показателей заболеваемости РМП казахского и русского населения Южного региона РК за 2004-2013 гг. представлена на рисунке 21.

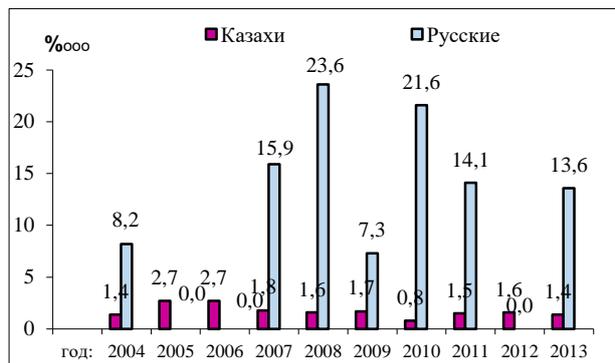
Для казахского населения Южного региона характерна стабильная заболеваемость РМП с небольшим ростом в Алматинской области (от 1,2‰ до 1,7‰) и ЮКО (от 0,5‰ до 1,1‰). Тенденции динамики заболеваемости русского населения в регионе разнонаправлены. Так, в г.Алматы на протяжении 10 лет отмечается стабильно высокие уровни заболеваемости среди русской популяции, которые варьируют в разные года от 9,6‰ до 14,8‰. Динамика снижения заболеваемости РМП среди русского этноса отмечена в Алматинской, Жамбылской и Южно-Казахстанской областях с невысокими среднегодовыми показателями заболеваемости 7,1‰. При этом отмечается снижение заболеваемости в Алматинской области от 8,0‰ до 6,2‰ с пиками до 11,6‰ (2005 г.), в ЮКО – от 10,5‰ до 6,5‰ с пиками заболеваемости до 10,9‰ и 10,2‰ в 2006 и 2009 гг., в Жамбылской области от 10,3‰ в 2005 г. до 7,5‰ к концу исследуемого периода.



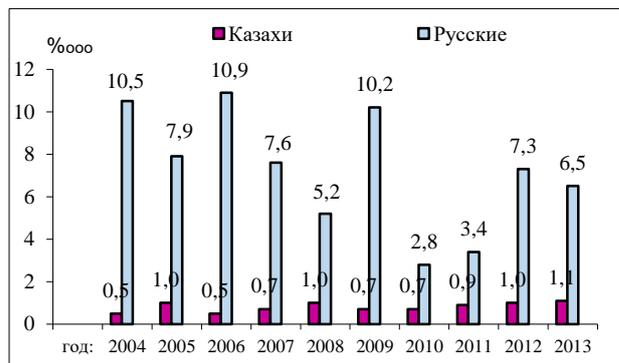
Алматинская область



Жамбылская область



Кызылординская область



Южно-Казахстанская область

Рисунок 21 - Интенсивные показатели заболеваемости РМП казахского и русского населения Южного региона РК, 2004-2013 гг.

Только в Кызылординской области в целом отмечается динамика роста заболеваемости среди русской популяции от 8,2‰ до 13,6‰ с пиками 23,6‰ (2008 г.) и 21,6‰ (2010 г.) с отсутствием случаев РМП среди данного этноса в 2005, 2006 и 2012 гг., что характеризует заболеваемость в малочисленной популяции.

Таким образом, для Республики Казахстан, как и для большинства стран мира, были отмечены определенные этнические особенности в распространении РМП. Так, при изучении этнических особенностей заболеваемости РМП в регионах Казахстана установлено значительное преобладание заболеваемости

русского этноса, несмотря на различный удельный вес русских в общей популяции (рисунок 22).



Рисунок 22 - Удельный вес русской популяции в регионах РК

При этом в большинстве регионов отмечается стабилизация или динамика снижения заболеваемости РМП среди русской популяции, а среди казахской популяции – стабилизация и рост заболеваемости.

Заключение по 3-й главе диссертационной работы.

В данном разделе были рассмотрены эпидемиологические аспекты РМП в различных регионах Республики Казахстан – Северном, Центральном, Восточном, Западном и Южном. Были изучены интенсивные, стандартизованные показатели заболеваемости в зависимости от пола и возраста. Также была проанализирована динамика показателей заболеваемости за изучаемый период времени (2004-2013 гг.).

В изучаемых регионах интенсивные показатели заболеваемости РМП были относительно высокими и колебались от 4,2‰ до 5,5‰ (в г. Астане, в Павлодарской и Восточно-Казахстанской областях) до 7,0-7,7‰ в Костанайской и в Северо-Казахстанской областях.

Самые высокие уровни заболеваемости РМП отмечены в старших возрастных группах – 70 лет и старше. Так, среди мужчин они достигали в СКО 111,5‰, Костанайской 109,7‰. В других областях данные показатели колебались от 80‰ до 90‰. У женщин показатели заболеваемости в данной возрастной группе (70 лет и +) РМП были ниже и колебались от 32,2‰ в ВКО до 44,8‰ в г.Астане.

В динамике отмечен некоторый рост заболеваемости РМП среди женщин в Карагандинской, Акмолинской и Павлодарской областях, у лиц обоего пола в СКО и у мужчин в Костанайской области. Напротив, в г.Астане и ВКО прослеживается тенденция к снижению показателей заболеваемости РМП. Возможно, это связано с истинным снижением уровня заболеваемости РМП или обусловлено с организационными недостатками, элементарным недоучетом первичных случаев заболеваемости.

В данном разделе научного исследования по изучению эпидемиологических аспектов РМП в РК были представлены результаты по Южному и Западному региону. Было показано, что имеется определенная половозрастная и географическая вариабельность в распространении РМП.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РМП и у мужчин, и у женщин были зарегистрированы в г.Алматы, где они достигали 5,0-5,7‰. Относительно низкие уровни заболеваемости РМП были отмечены в Западном регионе Казахстана. Так, в Актюбинской области среднегодовой показатель заболеваемости РМП составил 2,8 на 100 тысяч и имел тенденцию к снижению, а в Атырауской области он был еще ниже – 1,4‰, но там наблюдается рост

заболеваемости. В Мангистауской области заболеваемость РМП была также низкой и равнялась 1,9‰.

Относительно низкие уровни заболеваемости РМП были зарегистрированы и в Южных областях РК, где они колебались от 2,5‰ в Жамбылской и Кзылординской до 1,4‰ в Южно-Казахстанской областях. Повозрастные показатели заболеваемости РМП были наиболее высокими в группе пожилых – 70 лет и старше. Практически во всех регионах за данный период характерен унимодальный рост с пиком заболеваемости в возрастных группах 70 лет и старше. Удельный вес пациентов (оба пола) в данной возрастной группе составлял 44-45% в г.Алматы и Жамбылской области, 36,3% в ЮКО и Кзылординской области, 25-26% в Алматинской и Мангистауской областях. Наиболее высокой была доля пациентов РМП (70 лет и старше) в ЗКО – 63,4%.

В онкологии важен не только региональный элемент с влиянием климатогеографических условий, но и необходимо учитывать этнический фактор. А районирование территорий при изучении заболеваемости злокачественными опухолями, в том числе и РМП, является одним из важных путей развития эпидемиологии этих заболеваний. Изучение смертности, динамики роста или снижения заболеваемости может способствовать разработке организационных форм вторичной и третичной профилактики рака мочевого пузыря. Региональные, природные и антропогенные элементы, наряду с этническими, являются важными факторами в возникновении не только РМП, а также всей онкопатологии.

Наличие и преобладание русского населения в Северном, Центральном и Восточном регионах РК обусловило высокую заболеваемость РМП по сравнению с казахами, которые преобладали в Южном и Западном регионах страны. Поэтому наиболее низкими показателями заболеваемости раком мочевого пузыря отметились Южно-Казахстанская (1,4‰), Атырауская (1,4‰), Мангистауская (1,9‰) области. Там, как правило, заболеваемость РМП была низкой, за исключением г.Алматы, где также наблюдалась высокая заболеваемость РМП за

счет большой концентрации русского населения. Так рекордно высокие показатели заболеваемости РМП отмечены в Северо-Казахстанской области (7,7‰). Ряд высоких показателей зарегистрированы в Костанайской (7,0‰), Акмолинской (5,8‰) областях и по г. Алматы (5,7‰). Эти цифры в 2-4 раза были выше, чем в регионах, где основной популяцией являлись коренные жители – казахи. Немаловажное значение сыграл и тот фактор, что в регионах с высокой заболеваемостью РМП была развита крупная и тяжелая промышленность, с их вредными техногенными воздействиями, что, безусловно, явилось сильным этиологическим фактором в развитии РМП.

Таким образом, изучение влияния комплекса факторов окружающей среды на заболеваемость ЗНО, проводимые на географической территории, не всегда учитывает этническую неоднородность населения, проживающего на этой территории. В то же время каждая народность отличается своеобразием быта, питания, семейного уклада жизни, то есть всем тем, что прямо или косвенно может оказать влияние на заболеваемость раком различных органов.

В РК проблема этнических особенностей распространения и динамики онкологической заболеваемости стоит острее, чем в других странах. Значительные территории различных регионов страны являются зонами с повышенной радиоактивностью и входят в зону тектонических разломов.

Таким образом, формирование существующих уровней заболеваемости РМП в зависимости от этнических признаков и ее динамики идет под влиянием комплекса факторов, складывающегося достаточно длительное время, когда процессы деградации окружающей среды приобретают характер глубокого экологического кризиса.

Возраст является одним из основных факторов, с которым наиболее отчетливо связано развитие заболевания. Причем зависимость уровня заболеваемости от возраста более выражена по сравнению с другими факторами. Касается это и структуры заболеваемости в различных возрастных группах.

Интенсивность роста заболеваемости с возрастом хорошо характеризует индекс отношения возрастного пика заболеваемости к уровню заболеваемости в возрасте 70 лет и старше. Для адекватного сравнения уровней заболеваемости между половозрастными группами, как правило, используются стандартизованные показатели, исключая влияние на их значения возможных различий в возрастном составе сравниваемых групп населения.

Чрезвычайно важным является изучение распространения заболеваемости во времени. Сопоставление максимального и минимального показателей заболеваемости РМП в регионах республики позволяет заключить, что географические, региональные особенности в уровнях заболеваемости могут быть обусловлены различиями в составе населения сравниваемых регионов.

Более углубленные эпидемиологические исследования показывают, что изучение изменений в частоте, структуре и особенностях распространения рака мочевого пузыря на отдельных территориях республики дает необходимую информацию для планирования лечебно-профилактических мероприятий на государственном и региональном уровнях, способствуя совершенствованию онкологической помощи больным ЗНО данной локализации.

Таким образом, анализ заболеваемости с учетом возрастно-половых особенностей населения республики за 10 лет (2004-2013гг.) показал, что в динамике рост заболеваемости зависит от возрастного состава населения, т.е. чем старше возраст, тем пропорционально растет частота РМП.

ГЛАВА 4

ОКАЗАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

4.1 Основные онкологические показатели по РМП в РК

В РК онкологическая помощь населению осуществляется следующими онкологическими лечебными учреждениями – Казахским НИИ онкологии и радиологии (КазНИИОиР), 13 областными, 2 региональными, 2 городскими онкологическими диспансерами, 2 онкологическими отделениями при многопрофильных больницах. Единственное специализированное онкоурологическое отделение на 25 коек развернуто в КазНИИОиР. Во всех остальных онкоучреждениях помощь онкологическим больным с опухолями мочеполовой системы оказывается в составе хирургических отделений, где работают онкоурологи, а также в отделениях химиотерапии и радиологии. Часть пациентов поступают в экстренные урологические отделения городских, областных больниц, где им проводится хирургическое лечение и после верификации диагноза пациенты направляются онкоучреждения по месту жительства.

Ежегодно, согласно данным канцер-регистра РК, выявляется более 600 новых случаев раков мочевого пузыря (около 4,0 на 100 тыс. населения) (таблица 9). Если посмотреть по статистическим данным, с 2005 года наблюдается прирост заболеваемости в абсолютных цифрах, хотя при расчете на 100 тысяч населения сильного роста не отмечено, так как ежегодно фиксируется демографический рост населения. Тем не менее, можно говорить о незначительной тенденции к росту заболеваемости за последние годы. Отрадно, что на фоне такой стабильной картины по заболеваемости рака мочевого пузыря отмечено снижение смертности от данной патологии и можно наблюдать увеличение контингента больных, состоящих на учете (с 2392 пациентов в 2005 году до 3586 в 2016 году), что

говорит в пользу эффективности проводимого лечения данной категории пациентов.

Таблица 9 - Общие статданные по заболеваемости и смертности от РМП

Года	Состоит на учете, абс	Впервые выявлено		Ранг			Умерло	
		абс	на 100 тыс.	Оба пола	муж	жен	абс	На 100 тыс
2005	2392	623	2,1	15	10	19	376	2,2
2006	2549	608	2,1	15	10	19	328	1,9
2007	2691	609	3,9	17	10	19	316	2,0
2008	2840	600	3,8	15	11	19	329	2,1
2009	2983	623	3,9	17	10	19	349	2,2
2010	3161	586	3,6	17	12	19	291	1,8
2011	3298	628	3,8	18	9	19	306	1,8
2012	3185	656	3,9	18	10	19	316	1,9
2013	3266	642	3,8	18	11	19	273	1,6
2014	3281	694	4,0	18	10	19	283	1,7
2015	3402	687	3,9	18	10	20	248	1,4
2016	3586	736	4,1	19	10	20	215	1,2

Среди общей популяции онкологических больных РМП не относится к часто встречающейся патологии. Если в 2005-2008 гг РМП занимал 15 ранговое место, то постепенно в рейтинге онкозаболеваний он спустился до 19 места (2016г), что также говорит об отсутствии роста данной нозологии. Как известно, во всем мире, женщины реже подвержены этому заболеванию. Примерно на 1 заболевшую женщину РМП приходится 3-4 мужчин. Заболеваемость данной патологией у мужчин входит в десятку наиболее часто встречающихся онкопатологий, стабильно занимая 10-е ранговое место (с незначительными колебаниями по годам – таблица 9), а у женщин РМП занимает 19-20 ранговую позицию.

Смертность от РМП имеет четкую тенденцию к снижению, особенно это заметно с 2009 года, когда она составляла 2,2 на 100 тысяч, до 1,2 на 100 тысяч населения в 2016 году.

Одним из основных показателей в онкологии является ранняя диагностика (таблица 10)

Таблица 10 - Стадирование, годовая летальность и 5-летняя выживаемость больных с РМП

Года	стадии			Годичная летальность, %	Соотношение м-у годичной летальностью и IV стадией	5-летняя выживаемость, %
	I-II	III	IV			
2005	56,0	37,3	6,7	Нет данных	Нет данных	37,4
2006	55,2	38,8	6,0	-	-	37,3
2007	59,5	34,2	6,3	23,4	3,9	38,8
2008	57,3	36,2	6,5	23,1	3,7	40,0
2009	63,7	29,1	7,2	27,0	4,2	42,9
2010	63,8	30,7	5,5	25,1	3,5	45,5
2011	68,4	26,4	5,2	21,8	3,9	47,2
2012	69,8	25,1	5,1	24,5	4,7	46,4
2013	72,7	21,8	5,5	21,0	3,8	45,8
2014	77,0	17,5	5,4	19,8	3,9	46,5
2015	79,3	15,5	5,2	15,8	2,9	46,6
2016	70,8	24,9	4,3	14,4	2,8	45,3

Согласно ежегодным аналитическим отчетам онкодиспансеров, можно наблюдать тенденцию к увеличению выявляемости РМП на ранних стадиях и уменьшение выявляемости IV стадии. Так, если в 2005 году выявляемость на I-II стадиях составила 56,0% а IV стадия – 6,7%, то уже в 2016 году на I-II стадиях было выявлено 70,8, а на IV стадии 4,3%. Данный показатель коррелирует с уменьшением смертности от этого заболевания. Однако, есть некоторые несоответствия, которые бросаются в глаза. Во-первых, до сих пор при РМП в канцер-регистре в качестве ранних стадий фиксируется I и II стадии. Хотя, как

известно, между этими стадиями очень большая разница, особенно если сравнивать по результатам выживаемости по РМП. Помимо этого, подходы к выбору терапии имеют четкое разграничение для немышечно-инвазивного рака («поверхностного рака», стадий T_a, T_{is}, T₁) и мышечно-инвазивного рака (T₂-T₄) мочевого пузыря, что естественно влияют на прогноз. Таким образом, к сожалению, глядя на данные канцер-регистра мы не можем разграничить эти две стадии. Во-вторых, есть такой показатель как «одногодичная летальность». В таблице можно четко наблюдать снижение этого показателя с 23,4% в 2007 году, до 14,4% - в 2016. Общеизвестно, что в течении года от онкопатологии умирают только пациенты с IV стадией заболевания и для оценки достоверности выявления запущенной стадии проводится расчет соотношения одногодичной летальности к выявляемости на IV стадии заболевания. В идеале данный показатель должен стремиться к единице, тогда достоверность выявления IV стадии будет верным. Согласно данным таблицы – значения соотношения годичной летальности к выявляемости на IV стадии были от 3,9 в 2007 году, до 2,8 – в 2016, что говорит в пользу неправильного установления стадии заболевания.

4.2 Оказание онкологической помощи пациентам с РМП в РК

Согласно ежегодным отчетам о проделанной работе онкодиспансеров, мы решили проследить, какое лечение получили пациенты с раком мочевого пузыря. Проанализированы ежегодные отчеты с 2005 года. С 2005 по 2010 год видно, что охват лечения составлял порядка 54,2-62,5%. В этой графе указываются пациенты, которые закончили лечение в отчетном году в % соотношении, т.е., часть пациентов еще не завершили лечение в отчетном году и перешли на следующий год. Часть пациентов не подлежала лечению, в виду сопутствующих заболеваний. Тем не менее, из года в год эта цифра не менялась и оставалась

стабильно низкой до 2011г., когда охват лечением достиг 80,9%. А к 2015 году он уже составил 90,4%.

Как видно из таблицы 11, из общего количества закончивших лечение в отчетные годы хирургическое лечение получили от 76,4% до 90,3% пациентов (сумма методов только хирургическое лечение + комбинированное + комплексное лечение), хотя известно, что основным методом лечения рака мочевого пузыря является хирургический метод.

Таблица 11 - Охват лечением больных РМП, впервые взятых на учет

год	Число больных закончивших специализированное лечение, %	с использованием методов (%):					
		только хирургического	только лучевого	только лекарственного	Комбинированного	Комплексного	химиолучевого
2005	54,2	50,2	5,7	10,9	26,6		6,6
2006	60,0	47,1	6,7	10,9	7,5	24,0	3,9
2007	62,5	48,5	4,9	9,8	10,3	24,4	2,2
2008	58,8	54,9	8,1	7,5	4,0	22,8	2,6
2009	54,8	49,4	7,5	4,5	8,4	27,8	2,4
2010	60,7	49,1	4,9	3,1	8,3	32,9	1,7
2011	80,9	52,5	6,4	5,1	3,2	30,6	2,2
2012	84,0	53,8	5,4	5,9	4,9	27	2,9
2013	87,8	53,5	5,0	6,3	3,1	29,8	2,3
2014	86,3	48,5	3,0	8,9	4,7	29,6	5,4
2015	90,4	42,5	10,6	9,1	8,5	25,4	3,9
2016	92,0	50,2	3,0	6,0	2,8	36,9	1,2

Другая часть пациентов получила либо химиотерапевтическое, либо лучевое лечение или их комбинацию. Получается ежегодно от 10 до 23,5% пациентов, которые закончили специализированное лечение, остаются без операции, значит без адекватного лечения.

Из впервые выявленных больных ежегодно лучевую терапию получают от 7,0 до 23% больных, в виде самостоятельной или сочетанной (химиолучевой, комбинированной терапии). В дополнение к этому, в таблице 12 приведены

данные о проведении лучевой терапии среди контингента больных состоящих на учете, в связи с рецидивом или продолженным ростом.

Таблица 12 - Количество больных из наблюдаемого контингента, получивших лучевую терапию в связи с рецидивом или продолженным ростом

Оцениваемый критерий	Года					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Контингент пациентов с РМП	3298	3185	3266	3281	3402	3586
Количество больных получивших лучевую терапию, абс.	103	109	87	120	164	115

Опять же, мы не могли найти информацию о том, сколько пациентов из общего контингента состоящих на учете находились в 3 клинической группе, у которых возник рецидив. Известно только что достаточно большое количество больных с миРМП подвергается лучевой терапии, хотя лучевая терапия при РМП не носит радикальный характер и должна использоваться в комплексной мультимодальной терапии данного заболевания. Причина частого использования лучевой терапии при миРМП врачами, чаще всего объясняется отказом пациентов от органосохраняющей операции, а также наличием сопутствующей патологии, возраста, ограничивающих использование радикальной операции. Здесь немаловажная роль отводится врачам-онкологам (онкоурологам, хирургам, радиологам), которые должны знать и доводить до пациентов преимущества и недостатки предлагаемых ими методов лечения. Тем более, большинство из этих пациентов либо быстро прогрессирует с развитием отдаленных метастазов, либо подвергаются органосохраняющей операции, но уже в худших условиях.

В аналитических отчетах собраны общие сводные данные по методам лечения, поэтому, к сожалению, нет возможности разграничить кто из вышеуказанного контингента больных был с «поверхностным» раком, а кто с мышечно-инвазивным. Конечно же, только лучевое, только лекарственное,

химио-лучевое, комплексное лечение относилось к пациентам с мышечно-инвазивным раком, тогда как только хирургическое и комбинированное лечение частично было связано с лечением «поверхностного», частично с лечением мРМП. Поэтому мы проанализировали выполнение РЦЭ по регионам. Как видно из представленной таблицы 13, количество РЦЭ растет.

Таблица 13 - Количество выполненных РЦЭ в онкодиспансерах

Онкологический диспансер	Количество радикальных цистэктомий, n (из них кутанеостомии)										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Акмолинская	-	-	-	-	-	1	-	2	-	1	2
Алматинская (Талдыкорган)	-	-	-	1 (1)	-	2 (2)	1 (1)	-	4 (1)	4 (2)	4 (1)
Алматинский региональный ОД	-	-	-	-	-	3 (2)	3 (1)	1	6 (2)	1	3
Атырауская	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
ВКО	-	-	-	-	-	-	5 (2)	9 (4)	6 (3)	12 (6)	9 (4)
Жамбылская	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
ЗКО	-	-	-	-	-	-	-	1	3	3	4
Карагандинская	7 (3)	9 (5)	16 (7)	16 (10)	14 (9)	18 (10)	15 (8)	17 (8)	14 (7)	19 (10)	15 (8)
Актюбинская	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3	1
КЗО	-	-	-	-	-	1	3	2	2	1	3
Костанайская	-	-	-	-	-	-	-	10 (5)	8 (4)	8 (2)	8 (1)
Мангыстауская	-	-	4 (4)	2 (2)	2 (2)	-	-	-	-	-	-
Павлодарская	-	-	-	1	1	2	6 (1)	7	6 (2)	8	6
СКО	-	13 (3)	6 (1)	4 (2)	13 (1)	5 (4)	6 (1)	7 (1)	5 (2)	3 (1)	8 (1)
ЮКО	-	6 (4)	3 (1)	4 (1)	4 (3)	4 (2)	5 (3)	5 (3)	4 (1)	6 (1)	5 (2)
г. Алматы	9 (4)	7 (3)	11 (5)	12 (3)	12 (6)	15 (3)	18 (3)	16 (4)	14 (5)	15 (4)	17 (5)
г.Астана	-	-	-	3 (3)	3 (3)	4 (1)	9 (3)	8 (1)	10 (2)	10 (1)	13 (1)
Всего	16 (7)	35 (15)	40 (18)	33 (22)	49 (24)	55 (24)	72 (23)	87 (26)	82 (29)	94 (27)	99 (23)

В вышеуказанной таблице отражены данные по всем больным с РМП, т.е. не только среди впервые выявленных пациентов. Эти операции в начале столетия выполнялись в Карагандинском и Алматинском онкологических диспансерах. В первые годы, в качестве деривации мочи больше производилось выведение мочеточников на кожу или уретеросигмостомия, позже увеличилось количество ортотопических мочевого пузыря и уростом. Если в 2005 году в диспансерах было выполнено всего 16 цистэктомий, из которых 7 кутанеостомий, то уже в последние годы количество радикальных цистэктомий, выполняемых в регионах, достигло 99 случаев в год (в 2016 году). К сожалению, примерно $\frac{1}{4}$ часть этих операций носят паллиативный характер. Если сравнить выявляемость РМП по регионам, количество больных с миРМП, а также учитывая прогрессию немышечно-инвазивных в миРМП, рецидивы заболевания, то количество пациентов, действительно нуждающихся в данном виде лечения намного больше.

В нашем институте радикальные операции выполняются с начала 2000 годов, в основном, деривация мочи осуществлялась в виде уретерокутанеостом, либо сухих или влажных уростом. Более широко выполнение ортотопических мочевого пузыря в качестве деривации мочи мы начали применять с 2006 года. Данный вид операции относится к высокотехнологическим медицинским услугам. Учитывая, что в нашем институте проводится постдипломная специализация, с 2009 года нами обучено 17 врачей диспансеров (урологи, хирурги). А также ежегодно проводится трансферт данных технологий в регионы, мастер-классы с привлечением специалистов из-за рубежа, мастер-классы с выездом в различные диспансеры. Тем самым, нам удалось добиться выполнения данных операций в большинстве регионов нашей страны. Если раньше ежегодно в нашем институте выполнялось в среднем по 50-60 операций в год, то с 2015 года количество подобных операций снизилось вдвое, за счет того что эти операции стали выполняться в регионах.

Заключение по 4-й главе диссертационной работы

Таким образом, рассмотрев статистические данные канцер-регистра, а также ежегодные отчеты онкодиспансеров можно сделать следующее заключение. Заболеваемость раком мочевого пузыря в нашей республике составляет в среднем 4,0 на 100 тыс населения, ежегодно выявляется более 600 новых случаев. В последние годы наблюдается незначительная тенденция к росту данного заболевания, в 2016 году выявлено более 730 новых случаев, что составило 4,1 на 100 тыс. населения. Из года в год увеличивается контингент больных состоящих на учете с данной патологией, составляя в 2016 году 3586 пациентов. В рейтинге по частоте выявляемости среди других онкозаболеваний РМП у мужчин занимает 10 ранговое место, у женщин 19-20 место. Ежегодная смертность от данной патологии имеет тенденцию к понижению с 2,2 на 100 тыс. в 2005 году (376 пациентов), до 1,2 в 2016 году (215 человек). Несмотря на повышение 5-летней выживаемости от 37,4% в 2005 году до 45,3% в 2016 году, она остается низкой. Отрадно, что имеется тенденция к увеличению выявляемости РМП на ранних стадиях и уменьшение выявляемости IV стадии.

В РК имеется единственное специализированное онкоурологическое отделение на 25 коек развернуто в Казахском НИИ онкологии и радиологии. Во всех остальных онкоучреждениях помощь онкологическим больным с опухолями мочеполовой системы оказывается в составе хирургических отделений, где работают онкоурологи, а также в отделениях химиотерапии и радиологии. Относительно качества охвата и проведенного лечения было выявлено, что вырос охват лечением первичных больных. Так, с 2005 по 2010 год охват лечения составлял порядка 54,2-62,5%, а к 2016 году он достиг уже 90,5%. Рецидивы заболевания при нмиРМП и прогрессирование в миРМП наблюдаются часто. Мышечно-инвазивный РМП относится к агрессивному виду рака. Ведущее место при миРМП занимает хирургический метод лечения – радикальная цистэктомия, при котором наблюдается наиболее высокий уровень выживаемости пациентов.

Однако, количество радикальных цистэктомий остается низким, недостаточным для проведения радикального лечения больных на данной стадии заболевания. Все еще высок удельный вес пациентов, кому проводится лучевая терапия как среди первичных, так и среди наблюдаемого контингента больных, что зачастую приводит к нерадикальному объему выполненного лечения. В большинстве случаев за этим кроется нежелание пациентов, а иногда и врачей, к проведению органосохраняющего вида лечения, как правило, за счет их недостаточной осведомленности. Не всегда четко и точно выставлялась стадия и распространенность опухолевого процесса.

Таким образом, необходимо продолжать организационно-методические мероприятия по повышению квалификации урологов и онкоурологов в регионах РК для повышения качества оказания специализированной помощи больным раком мочевого пузыря. Хотелось бы отметить, что с 2006 года были разработаны «Протоколы диагностики и лечения онкозаболеваний» согласно международным стандартам, которые внедрены во всех онкологических учреждениях нашей республики. Учитывая все вышеизложенное, мы решили поделиться нашим опытом лечения пациентов с миРМП.

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

5.1 Общая клиническая характеристика и результаты лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Диагноз миРМП подтвержден морфологически у всех 345 пациентов в основном на основании трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря (у части пациентов – на основании открытой резекции). В исследование вошли пациенты, у которых после морфологического заключения был выявлен переходно-клеточный РМП и его варианты (с плоскоклеточной и железистой метаплазией). Большинство пациентов (235 – 68,1%) имели ограниченный органом процесс – Т2, остальные 110 больных – 31,9%) – местно-распространенный процесс (Т3-Т4, N0/+).

Согласно Периодическим протоколам диагностики и лечения ЗНО, утвержденных в нашей Республике [113], всем пациентам с миРМП, без отдаленного метастазирования, предлагается оперативное лечение в объеме радикальная цистэктомия. Некоторые пациенты получают комплексную терапию, в виде назначения 2-4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии, с целью воздействия на возможные «микрочастоты», не выявленные в ходе обследования. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, неoadъювантная цисплатин-содержащая химиотерапия предлагается пациентам с миРМП в стадии Т2-Т4а, сN0M0, что способствует увеличению общей 5-летней выживаемости на 5-8%. Однако, возникает ряд вопросов, в частности: может ли данный вид лечения одинаково быть эффективным в стадиях Т2, Т3 и Т4а, так как общеизвестно, что категория Т напрямую влияет на исход заболевания – чем выше стадия, тем хуже прогноз заболевания.

Радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой – «серьёзная» операция, сопряжена с рядом тяжелых осложнений и не все пациенты могут ее перенести. Как правило, большинство пациентов – люди пожилого возраста. Согласно проведенным исследованиям в нашей республике за 10 лет (с 2004 – по 2013гг) заболеваемость РМП возрастает у лиц старше 50 лет, с пиком заболеваемости в 70 лет. Как правило, в этой возрастной группе пациентов имеется множество сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность проведения радикальной цистэктомии. Кроме того, органоуносящая операция ухудшает «качество жизни» людей и часть пациентов не желает ее проведения, ища альтернативного метода лечения. В данной ситуации альтернативной методикой может служить органосохранная мультимодальная терапия, которая состоит из комбинации хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения. Использование данной методики, по мнению ряда авторов, увеличивает выживаемость пациентов, в некоторых ситуациях сопоставимую с радикальной цистэктомией, сохраняя при этом хорошее качество жизни. В этой ситуации также возникает много вопросов, а именно: какая продолжительность жизни у этих пациентов, кому можно предлагать органосохранное лечение, а кому оно не показано, так как у ряда пациентов данное лечение оказывается неэффективным – имеется продолженный рост опухоли, что требует выполнения радикальной цистэктомии. В нашей работе мы попытались отследить выживаемость пациентов от различных вариантов проведенного лечения.

Всем пациентам с диагностированным миРМП при беседе были разъяснены возможные риски, преимущества предлагаемых методов лечения, возможные альтернативы. Ниже приведена схема вариантов лечения пациентов, вошедших в наше исследование (рисунок 23).



Рисунок 23 - Схема вариантов лечения пациентов с миРМП

Мы решили отследить общую 1-, 3-, 5-летнюю выживаемость в каждой группе лечения, выявить влияние различных факторов на выживаемость, сравнить между собой все группы лечения, определив их преимущества и эффективность.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, нами проведен анализ выживаемости пациентов с миРМП, получивших лечение в нашем центре. Из 345 пациентов, вошедших в исследование с миРМП на момент сбора информации были живы 173 (50,1%) больных. Медиана выживаемости составила 74,0 месяцев. Стандартная ошибка (SE) оказалась в пределах 9,76 месяцев, следовательно, $74,0 \pm 9,76$ мес., с 95% ДИ (54,9 – 93,2). На рисунке 24 показан график выживаемости всех отслеженных пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, прошедших лечение в нашей клинике.

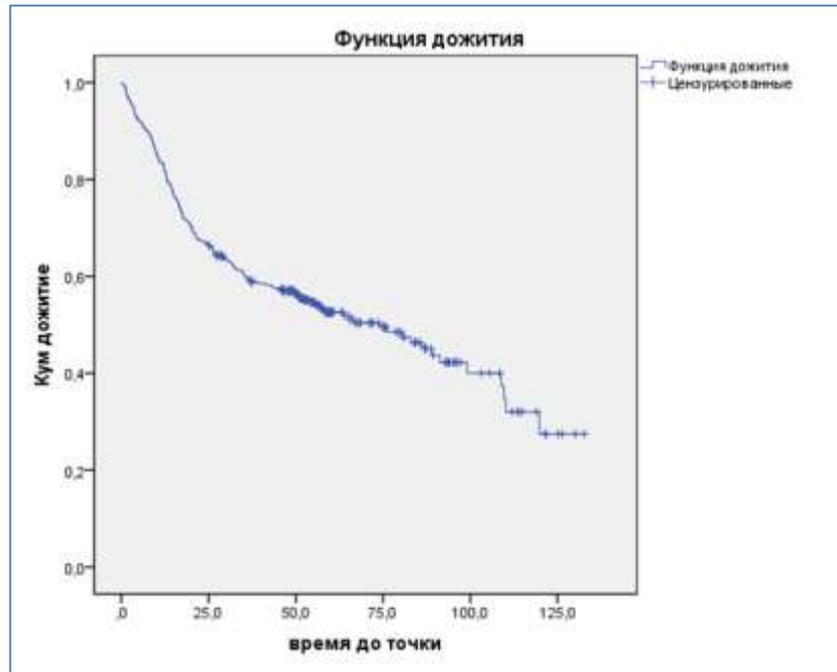


Рисунок 24 - График выживаемости всех пациентов по методу Каплана-Мейера.

Клиническая характеристика всех отслеженных пациентов с миРМП представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Клиническая характеристика пациентов с миРМП

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиана выживания (месяцы)	Станд. ошибка SE	95% ДИ	Chi-квadrat	p (Log rank test)
Все		345	100	173	50,1			54,9 – 93,2	-	-
Возраст	>65	80	23,2	42	52,5	82,9	20,1	43,6 – 122,2	0,1	0,75 2
	≤ 65	265	76,8	131	49,4	66,4	11,4	44,1 – 88,8		
Степень G	G2	236	68,4	133	56,4	88,9	12,8	63,8 – 113,9	13,44	0,00 1
	G3	109	31,6	40	36,7	34,5	10,4	14,2 – 54,9		
T	T2	235	68,1	141	60,0	119,8	31,2	58,7 – 180,9	23,95	0,00 1
	T3-T4	110	31,9	32	29,1	20,4	5,1	10,4 – 30,3		
N	N0	306	88,7	164	53,6	86,1	10,7	65,2 – 107,1	26,26	0,00 1
	N+	39	11,3	9	23,1	16,5	2,5	11,5 – 21,5		

При этом общая одногодичная выживаемость составила 83,2%, стандартная ошибка (SE) была 2,0%. Общая трехлетняя выживаемость – 59,8%, SE 2,7%. Общая пятилетняя выживаемость была равна 52,5%, SE 2,8%. Таким образом, в течении первого года умерло 16,8% пациентов. К сожалению, мы не можем дать объективную оценку причин летальности, т.е. показать раково-специфическую выживаемость, в виду объективных причин. В нашем институте проходят лечение пациенты со всей республики, многие проживают в отдаленных населенных пунктах от районных центров и областных онкодиспансеров. При анализе причин летальности у части пациентов не указывалась основная причина смерти, в связи с чем нами дана только общая выживаемость. Анализируя причины летальности онкологических больных, можно предположить, что в течении первого года, как правило, пациенты умирают за счет распространенности основного процесса (IV стадия заболевания), либо от осложнений, в том числе осложнений проведенного лечения. 23,4% умерли в течении второго и третьего годов, что как правило, связано с прогрессированием основного заболевания за счет развития локального рецидива или отдаленного метастазирования. Далее за 4 и 5 лет умерло 7,3% пациентов. Таким образом, основная летальность наблюдалась в первые три года.

Далее мы решили проанализировать выживаемость пациентов в зависимости от различных факторов (возраст, степень дифференцировки опухоли, наличия поражения лимфоузлов и глубины инвазии опухоли).

5.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов

А. Фактор возраста

Из 345 больных 265 (76,8%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 80 (23,2%) больных – старше 65 лет (рисунок 25).

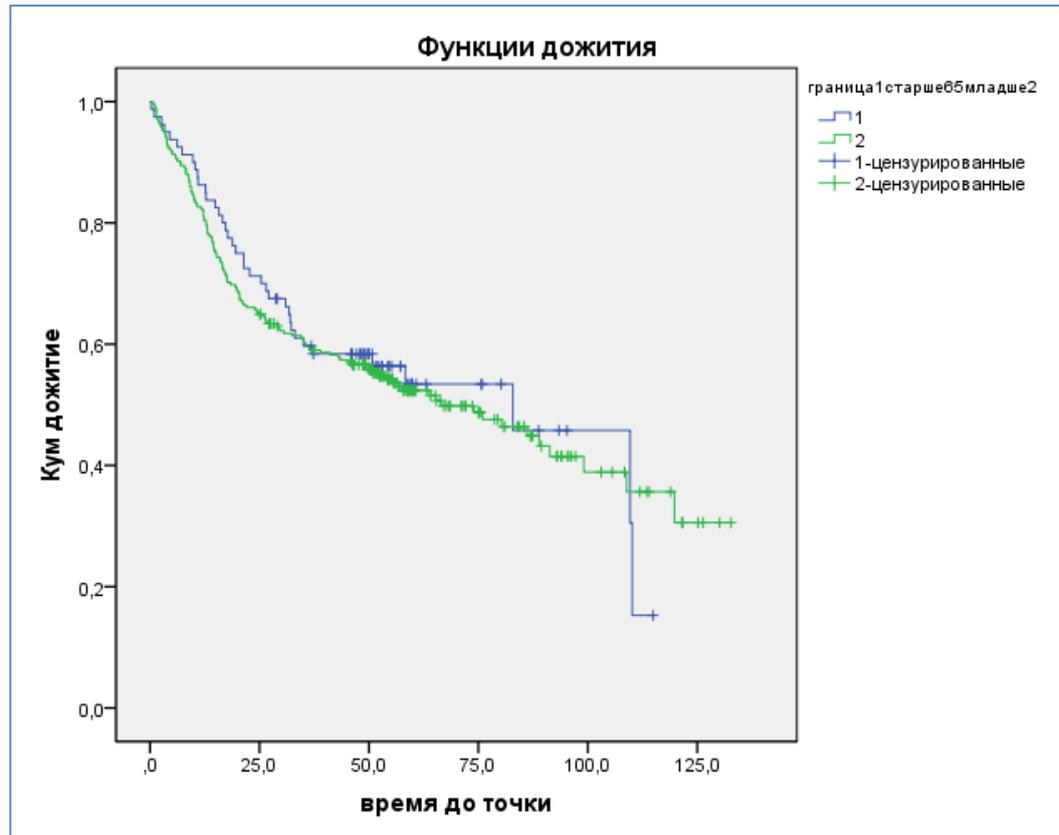


Рисунок 25 - График выживаемости всех пациентов в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрасте до 65 лет были живы 131 (49,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 82,3%, SE 2,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 59,8%, SE 3,0%. Общая пятилетняя выживаемость была равна 52,3%, SE 3,2%. Медиана выживаемости составила 66,4 месяцев, SE 11,4 месяцев 95% ДИ (44,1 – 88,8).

В возрасте старше 65 лет были живы 42 (52,5%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 86,3%, SE 3,9%, а общая трехлетняя выживаемость – 59,7%, SE 5,5%. Общая пятилетняя выживаемость составила 53,4%, SE 6,1%. Медиана выживаемости была равна 82,9 месяцев. SE 20,1 месяцев 95% ДИ (43,36 – 122,2).

Глядя на кривые выживаемости и статистический анализ больных в группах несколько отличалась. Так, в группе пациентов старше 65 лет медиана

выживаемости не уступала, а точнее была даже выше, чем в группе пациентов более молодого возраста.

Таким образом, мы считаем, что возраст не может являться противопоказанием к специализированным методам лечения, применяемым в онкологической практике. Хотя и отмечается существенная разница в медиане выживаемости (66,4 месяца и 82,9 месяца), стандартная ошибка в группе пациентов старшего возраста оказалась высокой (20,1 месяцев) и статистически разница между этими показателями оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,1$, $p = 0,752$. Разница в годичной, трех – и пятилетней выживаемости в указанных возрастных группах была не существенной.

В. Степень дифференцировки опухоли

Как известно, степень дифференцировки опухоли является важным прогностическим фактором. Не явилось исключением и анализ данного фактора при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. В нашем исследовании из 345 больных у 236 (68,4%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 109 (31,6%) – низкодифференцированная опухоль (G3) – рисунок 26.

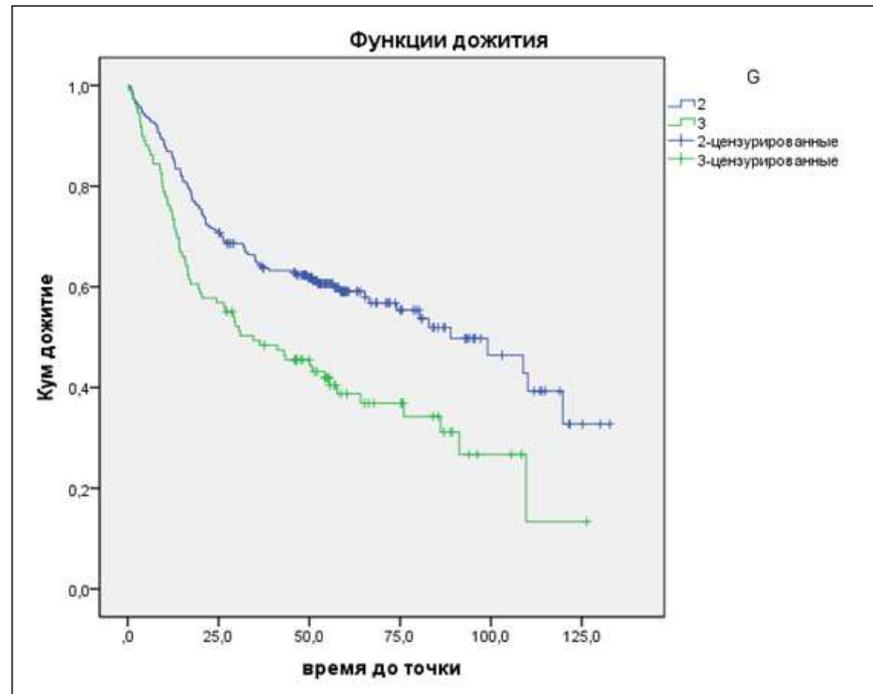


Рисунок 26 - График выживаемости всех пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

У пациентов с гистологически выявленной градацией G2 на момент сбора данных были живы 133 (56,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 86,9% (SE 2,2%). Общая трехлетняя выживаемость была равна 64,6% (SE 3,1%). Общая пятилетняя выживаемость оказалась несколько ниже и была равна 59,1% (SE 3,3%). Медиана выживаемости составила 88,9 месяцев (SE 12,8 месяцев с 95% ДИ 63,8 – 113,9).

При G3 были живы 40 (36,7%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 75,2%, SE 4,1%. Общая трехлетняя выживаемость была равна 49,4%, SE 4,8%. При подсчете общей пятилетней выживаемости, она составила 45,5% (SE 4,8%), а медиана выживаемости – 34,5 месяцев (SE 10,4 месяцев, с 95% ДИ =14,1 – 54,9).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3 опухолевыми дифференцировками у пациентов (88,9 и 34,5 месяца соответственно). При этом статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 13,44$, p

= 0,001. Следовательно, пациенты с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с градацией опухоли G2 имели значительно лучшие результаты лечения, что выразалось в высоком значении медианы выживаемости – 88,9 месяцев (или 7,4 лет), по сравнению с пациентами, которые имели более неблагоприятную гистологическую градацию G3.

С. Глубина инвазии опухоли (категория Т).

Глубина инвазии опухоли – категория Т, также является прогностически значимой и может определять тактику дальнейшего лечения. Из 345 больных, у 235 (68,1%) больных выявлена категория распространенности опухоли Т2, у 110 (31,9%) больных категория Т3 – Т4.

При инвазии опухоли в пределах мышечной оболочки мочевого пузыря (категория Т2) на момент контрольного осмотра были живы 141 (60,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 88,1% SE 2,1%. Общая трехлетняя выживаемость – 68,2% (SE 3,1%). Общая пятилетняя выживаемость – 59,6% (SE 3,4%). Медиана выживаемости составила 119,8 месяцев (SE 31,2 месяцев, 95% ДИ=58,7 – 180,9).

При местно-распространенном процессе – категория Т3 – Т4 были живы 32 (29,1%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 72,7% (SE 4,3%); трехлетняя выживаемость – 42,7% (SE 4,7%); пятилетняя - 37,5% (SE 4,7%). Медиана выживаемости равняется 20,4 месяцев (SE 5,1 месяцев 95% ДИ (10,4 – 30,3)).

На рисунке 27 представлен график кривых выживаемости при Т2 и при Т3-Т4. Отмечается существенная разница в медиане выживаемости (119,8 и 20,4 месяца), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 23,95$, $p = 0,001$.

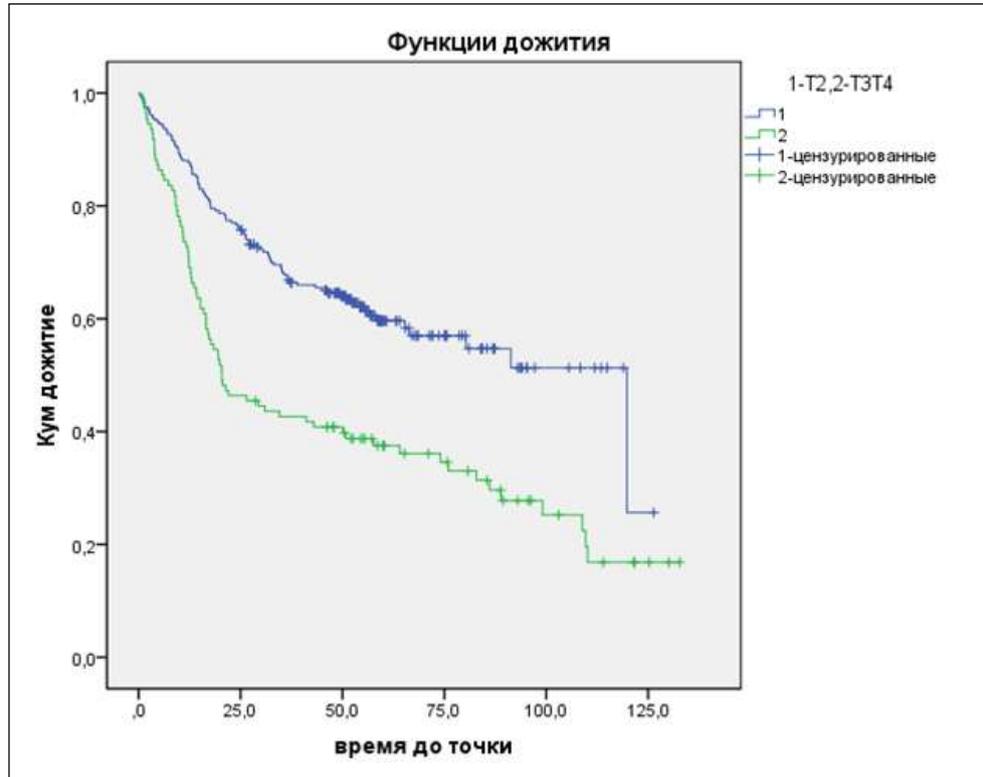


Рисунок 27 - График выживаемости всех пациентов в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейера.

Д. Поражение лимфоузлов.

При раке мочевого пузыря одним из основных методов метастазирования является лимфогенный. В нашей работе из 345 больных у 306 (88,7%) поражения лимфоузлов не было выявлено (N0), а у 39 (11,3%) больных отмечалось поражение лимфоузлов (N+).

При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) на момент контроля были живы 164 (53,6%) пациента, при этом общая годовичная выживаемость равна 85,6% (SE 2,0%). Общая трехлетняя выживаемость составила 63,5% (SE 2,8%), общая пятилетняя выживаемость – 56,4% (SE 3,0%). Медиана выживаемости составила 86,1 месяцев (SE 10,7 месяцев, 95% ДИ (65,1 – 107,1)).

При наличии поражения лимфоузлов (N+) были живы 9 (23,1%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 64,1%, SE 7,7%. Общая трехлетняя выживаемость была 30,4% (SE 7,4%), Общая пятилетняя выживаемость – 22,1%

(SE 7,6%). Медиана выживаемости составила 16,5 месяцев (SE 2,5 месяцев, 95% ДИ (11,5 – 21,5)). На рисунке 28 показан график кривых выживаемости пациентов в зависимости от поражения лимфоузлов.

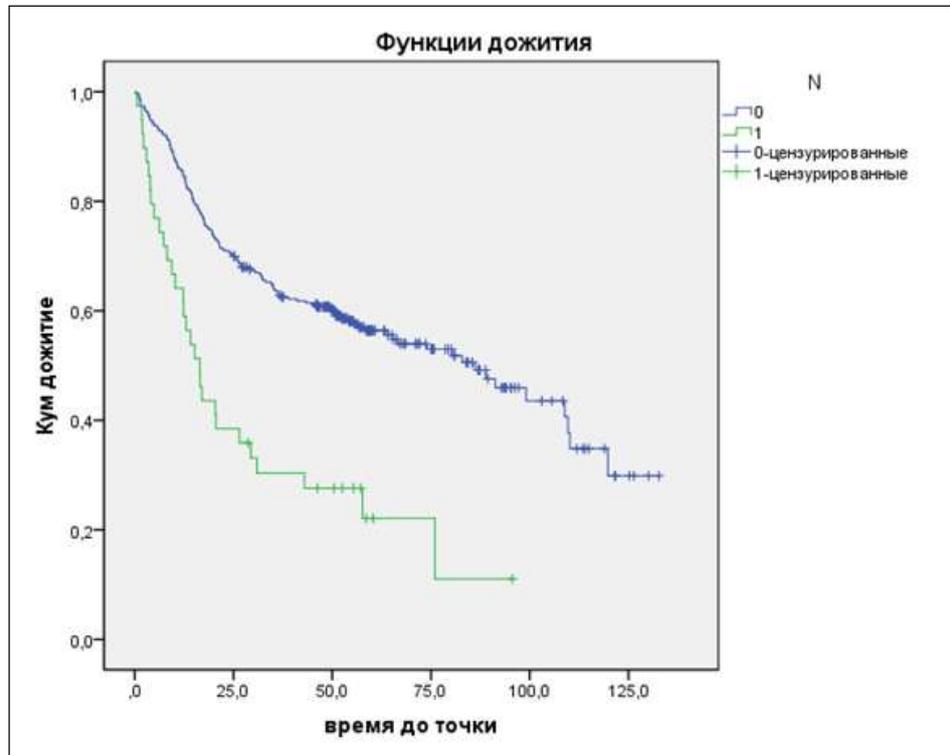


Рисунок 28 - График выживаемости всех пациентов в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

Как видно из графика, отмечается существенная разница в медиане выживаемости (86,1 и 16,5 месяца) статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 26,26$, $p = 0,001$.

Заключение по 5-й главе диссертационной работы

Всего нами были проанализированы результаты лечения у 345 пациентов РМП. На момент сбора информации были живы 173 (50,1%) больных, а медиана выживаемости составила 74,0 месяцев. При этом общая годовичная выживаемость составила 83,2%, трехлетняя – 59,8%, пятилетняя - 52,5%.

Основная летальность наблюдалась в первые три года: в течении первого года умерло 16,8% пациентов за счет распространенности основного процесса (IV стадия заболевания), либо от осложнений, в том числе осложнений проведенного лечения; 23,4% умерли в течении второго и третьего годов, что связано с прогрессированием основного заболевания за счет развития локального рецидива или отдаленного метастазирования.

Нами проанализирована выживаемость пациентов в зависимости от различных факторов (возраст, степень дифференцировки опухоли, наличия поражения лимфоузлов и глубины инвазии опухоли). В возрастных группах больных до и после 65 лет общая выживаемость (49,4% и 52,5% соответственно) и медиана выживаемости (66,4 против 82,9 месяцев) имела преимущества в старшей возрастной группе. Таким образом, возраст не может являться противопоказанием к специализированным методам лечения, применяемым в онкологической практике.

Пациенты с мРМП с градацией опухоли G2 имели значительно лучшие результаты лечения, что выразилось в высоком значении медианы выживаемости – 88,9 месяцев, по сравнению с пациентами с G3 (34,5 мес.). Глубина инвазии опухоли существенно влияла на результаты лечения – при T2 медиана выживаемости составила 119,8 мес., тогда как при T3-4 она была равна 20,4 мес.

При изучении влияния нодального статуса было обнаружено, что пятилетняя выживаемость при отрицательных лимфоузлах была равна 56,4%, а при положительных узлах – 22,1%, разность была статистически достоверной.

Следовательно, вышеуказанные факторы, такие как глубина инвазии, степень гистологической градации, поражение лимфоузлов малого таза являлись достоверными в прогностическом плане, влияющими на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Возраст не являлся фактором, достоверно влияющим на исходы терапии, соответственно не может являться противопоказанием для проведения специального лечения.

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОУНОСЯЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ

6.1 Общая характеристика пациентов в группе органоуносящего лечения

Одной из основных групп исследования является группа пациентов с миРМП, кому в ходе лечения выполнена органоуносящая операция – радикальная цистэктомия. В данную группу вошли пациенты: 1) подвергнутые сразу радикальной операции; 2) подвергнутые радикальной операции после неoadьювантной химиотерапии; 3) подвергнутые радикальной операции после неoadьювантной химио-лучевой терапии.

«Золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является РЦЭ. Из всего разнообразия существующих методов деривации мочи после РЦЭ, предпочтение отдается различным пластическим операциям по созданию ортотопического неoblадера из кишечника, с восстановлением нормального акта мочеиспускания и илеумкондуита (влажной уростомы), что обеспечивает сравнительно лучшее качество жизни, чем при других методах.

В исследование включены пациенты с РЦЭ, выполненных с двумя вариантами деривации мочи: созданием ортотопического мочевого пузыря (по методике Хаутмана или Стюдера, всего 173 больных) или отведением мочи через илеумкондуит по Брикеру (всего 107 пациентов). Также выполнялась стандартная лимфодиссекция: объем лимфодиссекции включал в себя удаление клетчатки с лимфоузлами в области запирательной ямки и по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов. Согласно морфологическим заключениям удалено от 14 до 26 лимфоузлов, в среднем $18,1 \pm 1,4$. Среднее время операции составило $265 \pm 22,5$ минут и колебалось в пределах от 200 до 440 минут. Величина кровопотери составила в среднем 630 ± 50 мл, варьировала от 300 до 2000 мл.

Умерло в послеоперационном периоде по различным причинам 12 человек, из них в раннем послеоперационном периоде 3 больных. Анализ летальности в двух случаях выявил разлитой перитонит вследствие несостоятельности тонко-тонкокишечного и резервуарного анастомоза, а в одном случае развитие ТЭЛА (тромбоэмболии легочной артерии). В остальных случаях причиной смерти являлось прогрессирование основного заболевания, прогрессирующей почечной недостаточности. Хотелось бы отметить, что к раннему послеоперационному периоду мы относили смертность в ближайшие три месяца после операции, и эти пациенты в исследование не включались. В таблице 15 указаны различные виды осложнений после проведенных радикальных цистэктомий.

Таблица 15 - Ранние послеоперационные осложнения

Осложнения	годы								Всего (%)
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
Парез кишечника	1	4	4	2	2	1	3	1	18 (6,4%)
Эвентерация	-	1	2	1	-	-	1	-	5(1,7%)
Несостоятельность межкишечного анастомоза с развитием перитонита	-	2	1	1	2	-	-	2	8(2,8%)
Несостоятельность резервуарных, мочеточниково-конduitных анастомозов с развитием мочевого перитонита	-	4	3	2	1	-	2	-	12(4,3%)
Мочевые фистулы	1	3	4	2	1	2	2	1	16(5,7%)
Атака пиелонефрита	2	5	4	3	3	2	4	3	26(9,3%)
ТЭЛА	-	-	-	1					1(0,3%)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность		1			1				6(0,7%)

Из представленных данных видно, что наиболее частыми осложнениями после реконструктивно-пластических операций после удаления мочевого пузыря были атака пиелонефрита (9,3%), парез кишечника (6,4%) и мочевые фистулы (5,7%). У большинства больных в раннем послеоперационном периоде наблюдалось развитие умеренного пареза кишечника. Как правило, эти проявления купируются через 4-5 дней после операции, у больных появляется перистальтика, отходят газы и наблюдается стул. У 6,4% больных отмечен стойкий парез кишечника, что потребовало проведения дополнительных консервативных мероприятий в течении нескольких дней. Несостоятельности анастомозов и полные эвентерации приводили к релапаратомии. Мочевые фистулы как правило купировались самостоятельно при адекватном дренировании необладера. Наличие неудержания мочи у пациентов с ортотопическим мочевым пузырем мы не считали как осложнение, так как они наблюдались у большинства пациентов и в ближайшие 1-3 месяца приходили в норму. Случаев полного недержания мочи не было. Пациенты, которым выполнялась операция Бриккера (илеумконduit), имели гораздо меньшее количество осложнений, послеоперационный период протекал легче, а больные восстанавливались быстрее. Предпочтение в данной операции отдавалось людям пожилого возраста, ослабленным и женщинам.

Ретроспективный анализ показывает, что наибольшее количество осложнений в послеоперационном периоде связано с развитием восходящего пиелонефрита, в некоторых ситуациях приводящее к прогрессированию почечной недостаточности на фоне имеющейся хронической болезни почек. Вышеуказанные осложнения чаще наблюдались после формирования ортотопического мочевого пузыря, чем после операции Бриккера. Ежегодно растет количество проводимых операций, накапливается опыт и соответственно уменьшается количество осложнений. Мы выбрали наиболее оптимальных на наш взгляд 2 вида деривации мочи после радикальных цистэктомий и эти операции

начали выполнять регулярно. Кишечная пластика мочевого пузыря из изолированного сегмента подвздошной кишки при соблюдении всех клинических и технологических требований является методом выбора в лечении больных инвазивным РМП.

6.1.1 Отдаленные результаты в группе оргауноносящего лечения

Нами были проанализированы результаты лечения пациентов, прошедших оргауноносящее лечение, которым проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ) с или без неoadъювантной терапией (НАТ) (n=280). Из 280 больных на момент анализа живы – 149 (53,2%). Медиана выживаемости составила 82,9 месяцев. SE 12,2 месяцев, 95% ДИ (59,1 – 106,7) – рисунок 29.

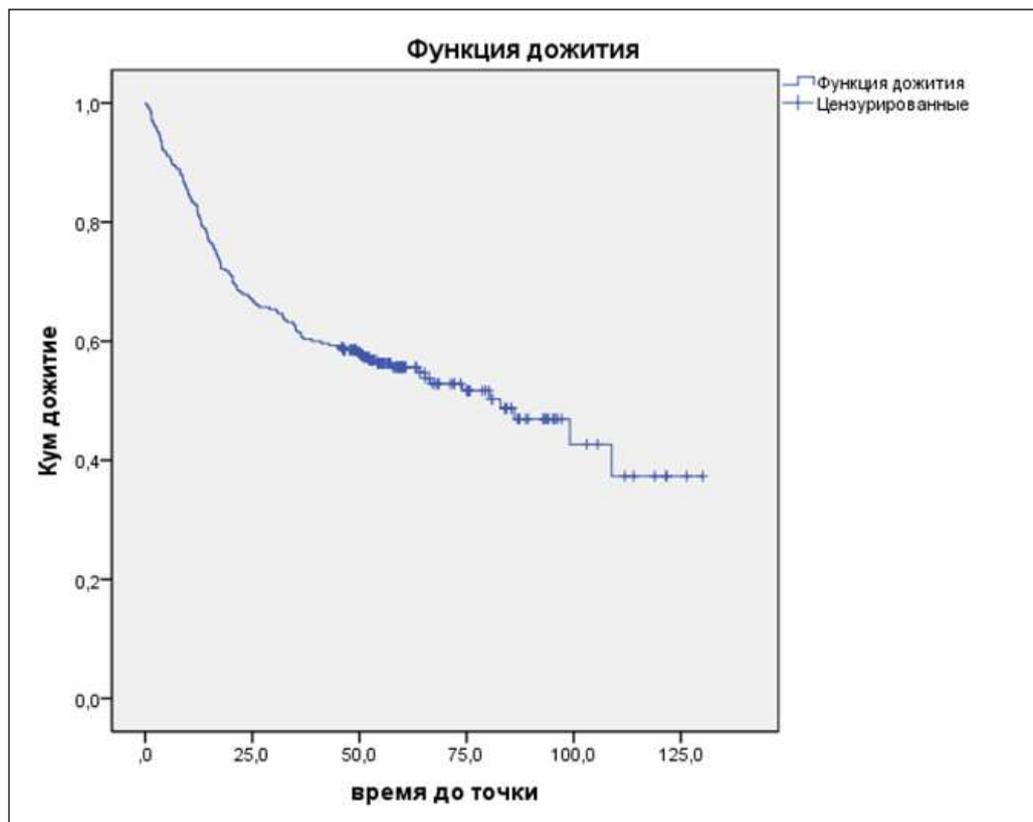


Рисунок 29 - График выживаемости пациентов прошедших оргауноносящее лечение по методу Каплан-Мейера.

При этом общая одногодичная выживаемость – 82,9%, SE 2,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 61,4%, SE 2,9%. Общая пятилетняя выживаемость – 55,6%, SE 3,0%. В табл.16 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена радикальная цистэктомия – самостоятельная (РЦЭ) и с любым из вариантов неoadьювантной терапии (НАТ+РЦЭ).

Таблица 16 - Пациенты, которым проведено органоуносящее лечение (РЦЭ и НАТ+РЦЭ) (n=280)

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиана выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Хи – квадрат	p (Log-rank test)
Все		280	100	149	53,2			59,1 –	-	-
Лет	>65	60	21,4	34	56,7	82,9	42,6	0,0 – 166,3	0,1	0,748
	≤ 65	220	78,6	115	52,3	80,3	13,5	53,9 – 106,7		
Степень G	G2	193	68,9	113	58,5	99,1	14,3	70,9 – 127,2	8,7	0,003
	G3	87	31,1	36	41,4	36,4	13,5	9,9 – 62,8		
T	T2	189	67,5	121	64,0	-	-	-	26,7	0,001
	T3-T4	91	32,5	28	30,8	20,4	5,9	8,7 – 32,0		
N	N0	245	87,5	141	57,6	99,1	13,2	73,3 – 124,9	29,4	0,001
	N+	35	12,5	8	22,9	15,2	2,5	10,3 – 20,1		

6.1.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов

А. Влияние возраста

Из отслеженных 280 больных, которым проведено органоуносящее лечение (РЦЭ и НАТ+РЦЭ), 220 (78,6%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 60 (21,4%) больных – старше 65 лет (рисунок 30).

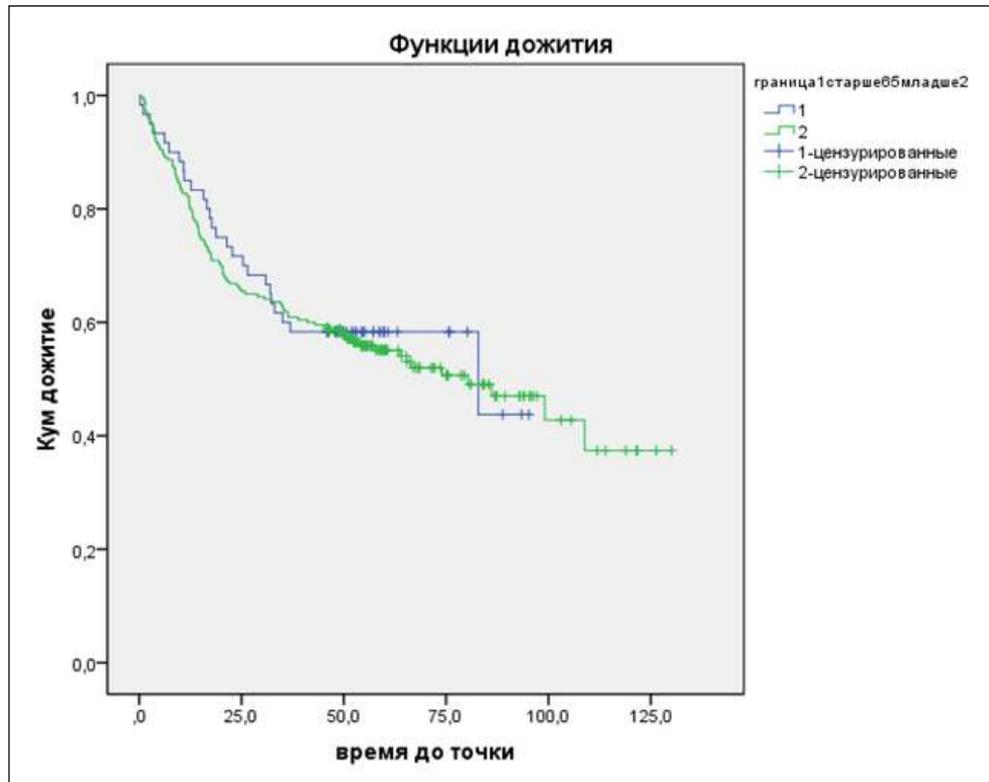


Рисунок 30 – График выживаемости пациентов прошедших ординоуноящее лечение в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрасте до 65 лет, на момент обследования, живы 115 (52,3%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 82,3%, SE 2,6%. Общая трехлетняя выживаемость – 61,8%, SE 3,3%. Общая пятилетняя выживаемость – 55,1%, SE 3,4%. Медиана выживаемости составила 80,3 месяцев. SE 13,5 месяцев 95% ДИ (53,9 – 106,7).

В возрасте старше 65 лет живы 34 (56,7%) пациента, при этом общая годовичная выживаемость – 85,0%, SE 4,6%. Общая трехлетняя выживаемость – 60,30%, SE 6,3%. Общая пятилетняя выживаемость – 58,3%, SE 6,4%. Медиана выживаемости составила 82,9 месяцев. SE 42,6 месяцев 95% ДИ (0,0 – 166,3).

В обеих группах отмечены схожие результаты общей, годичной, трех- и пятилетней выживаемости, а также по медиане выживаемости. Судя по проведенному анализу, существенной разницы в медиане выживаемости (80,3 и

82,9 месяца) не выявлено, при этом статистически достоверной разницы не получено, $\chi^2 = 0,104$, $p = 0,748$.

В. Степень дифференцировки опухоли.

Из 280 больных у 193 (68,9%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 87 (31,1%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3) (рисунок 31).

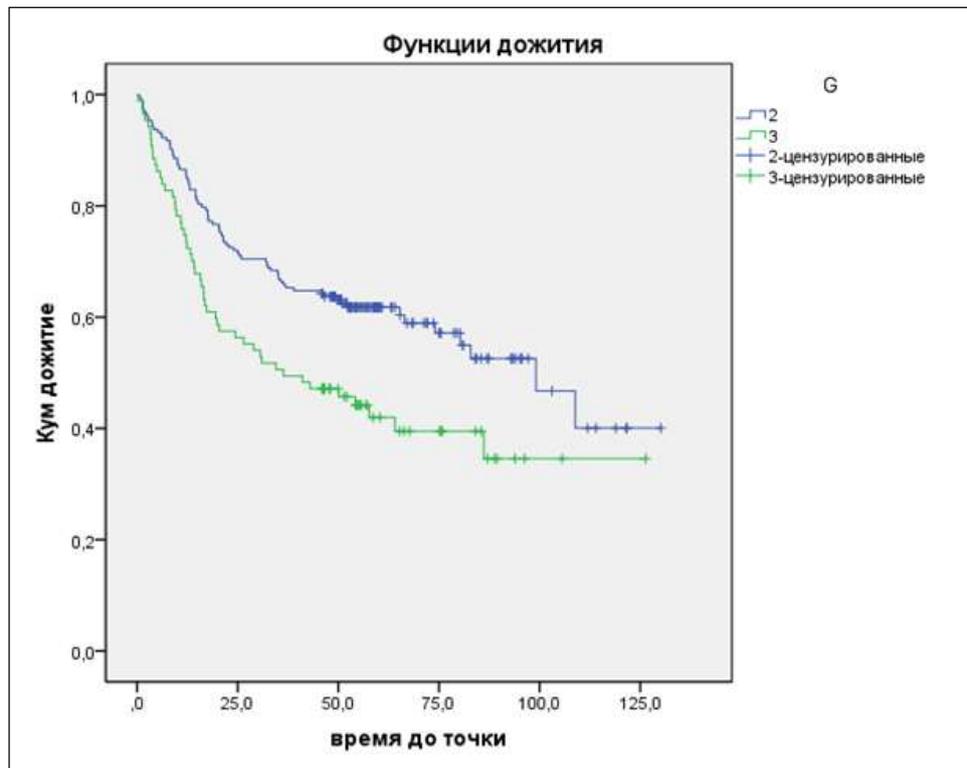


Рисунок 31 – График выживаемости пациентов прошедших ординоноящее лечение в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

При G2 живы 113 (58,5%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость – 86,5%, SE 2,5%. Общая трехлетняя выживаемость – 66,3%, SE 3,4%. Общая пятилетняя выживаемость – 61,8%, SE 3,5%. Медиана выживаемости составила 99,1 месяцев, SE 14,3 месяцев 95% ДИ (70,9 – 127,2).

При G3 живы 36 (41,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 74,7%, SE 4,7%. Общая трехлетняя выживаемость – 50,6%, SE 5,4%. Общая пятилетняя выживаемость – 42,0%, SE 5,6%. Медиана выживаемости составила 36,4 месяцев. SE 13,5 месяцев 95% ДИ (9,9 – 62,8).

Как видно из представленных данных, степень дифференцировки опухоли существенно влияет на продолжительность жизни пациентов. Отмечается существенная разница в медиане выживаемости (99,1 и 36,4 месяца), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 8,74$, $p = 0,003$.

С. Категория Т (глубина инвазии опухоли).

Из 280 больных у 189 (67,5%) больных глубина инвазии опухоли была представлена категорией распространенности T2, у 91 (32,5%) больного был местно-распространенный процесс (категория T3 – T4).

При T2 живы 121 (64,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 88,9%, SE 2,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 70,4%, SE 3,3%. Общая пятилетняя выживаемость – 65,0%, SE 3,5%. И как видно из таблицы 8, в этой группе на момент сбора данных медиана выживаемости еще не была достигнута (рисунок 32).

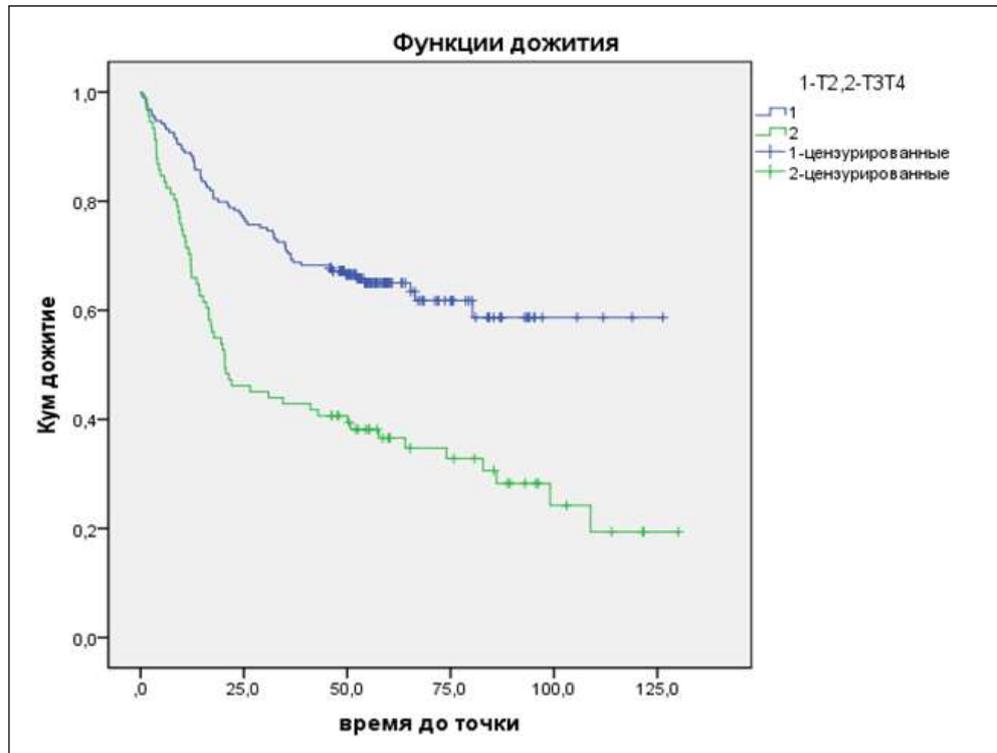


Рисунок 32 – График выживаемости пациентов прошедших ординоуноящее лечение в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейера.

При Т3 – Т4 живы 28 (30,8%) больных, при этом ообщая одногодиная выживаемость – 70,3%, SE 4,8%. Ообщая трехлетняя выживаемость – 42,9%, SE 5,2%. Ообщая пятилетняя выживаемость – 36,6%, SE 5,2%. Медиана выживаемости составила 20,4 месяцев. SE 5,9 месяцев 95% ДИ (8,7 – 32,0).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости – в группе пациентов с Т2 она еще не достигнута, а в группе пациентов с Т3-Т4 медиана выживаемости составила 20,4 месяца. Статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 26,68$, $p = 0,001$. Ообщая 5-летняя выживаемость при Т2 равна $65\% \pm 3,5\%$, при Т3-Т4 – $36,6 \pm 5,2\%$.

Д. Поражение лимфоузлов

Из 280 больных у 245 (87,5%) поражения лимфоузлов не было выявлено (N0), у 35 (12,5%) больных лимфоузлы были поражены опухолевым процессом (N+). На рисунке 33 показан сравнительный график выживаемости пациентов в зависимости от вовлечения в процесс региональных лимфоузлов.

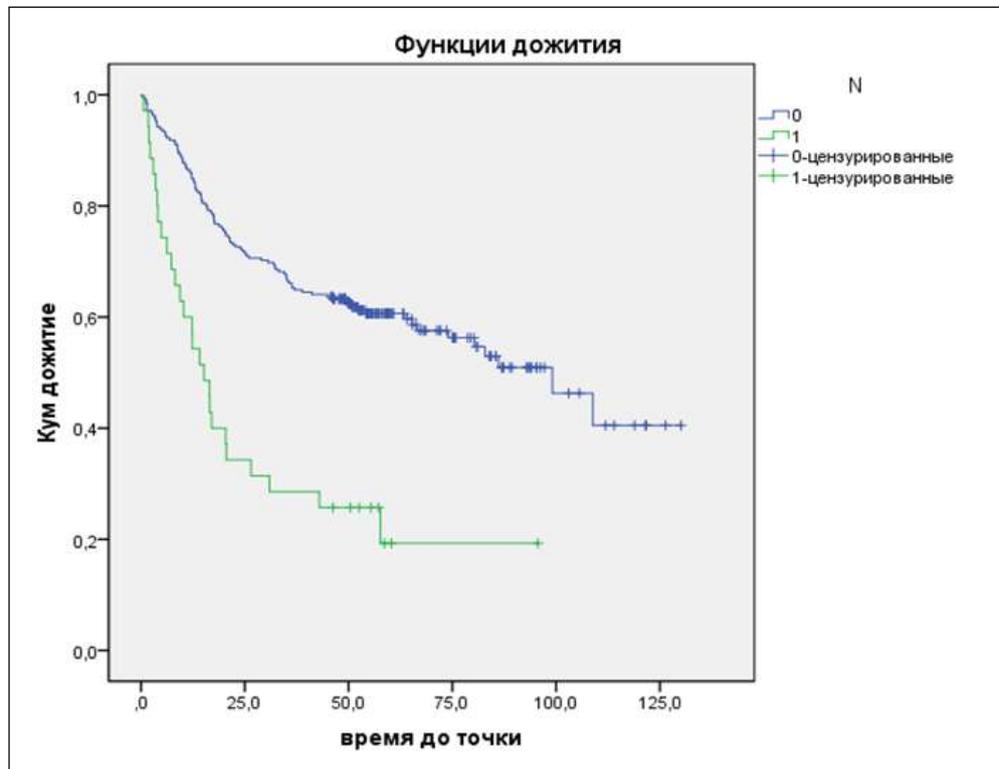


Рисунок 33 – График выживаемости пациентов прошедших ординоноящее лечение в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) живы 141 (57,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 86,1%, SE 2,2%. Общая трехлетняя выживаемость – 66,1%, SE 3,0%. Общая пятилетняя выживаемость – 60,6%, SE 3,2%. Медиана выживаемости составила 99,1 месяцев. SE 13,2 месяцев 95% ДИ (73,3 – 124,9).

При наличии поражения лимфоузлов (N+) живы 8 (22,9%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 60,0%, SE 8,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 28,6%, SE 7,6%. Общая пятилетняя выживаемость – 19,3%, SE

7,9%. Медиана выживаемости составила 15,2 месяцев, SE 2,5 месяцев 95% ДИ (10,3 – 20,1).

Таким образом, отмечается существенная разница в медиане выживаемости у пациентов с поражением или отсутствием поражения лимфоузлов (15,2 и 99,1 мес. Соответственно), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 29,43$, $p = 0,001$.

6.2 Результаты лечения группы пациентов, прошедших оргаоуносящее лечение – радикальная цистэктомия (без неoadьювантной терапии)

6.2.1 Общая характеристика в группе радикальной цистэктомии

В данном исследовании нами были изучены результаты терапии пациентов, которым была проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ) (без неoadьювантной терапии).

На сегодняшний день, согласно рекомендациям различных урологических сообществ и ассоциаций, а также периодическим протоколам диагностики и лечения опухолей в республике Казахстан, стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. То есть, после проведения трансуретральной резекции в случае выявления мышечной инвазии следующим этапом показано проведение радикальной цистэктомии.

При выявлении данной патологии на стадии $\geq T2$, при отсутствии отдаленного метастазирования пациентам, как правило, сразу предлагается радикальная операция (РЦЭ) с различными вариантами деривации мочи. Поэтому основной массе пациентов, как видно из нашего исследования, сразу был предложен данный вид хирургического лечения. Так, из 280 больных с мiРМП 220 – проведена радикальная операция без предшествующей неoadьювантной терапии (здесь и далее РЦЭ). Методика операций, проводимых в нашей клинике, характеристика больных представлены во 2 главе, а ранние послеоперационные

осложнения представлены в предыдущей главе, поэтому здесь мы решили показать только отдаленные результаты выживаемости этой группы пациентов в зависимости от различных факторов риска.

В исследование включены только те пациенты, которым в качестве деривации мочи после радикальной цистэктомии проведена илеопластика в виде ортотопического мочевого пузыря с созданием естественного акта мочеиспускания (операция Хаутмана или Стьюдера) или в виде операции Бриккера. На момент сбора информации живы 121 больных (55,0%). Медиана выживаемости составила 82,9 месяцев, SE 9,0 месяцев, 95% ДИ (65,2 – 100,6) рисунок 34.

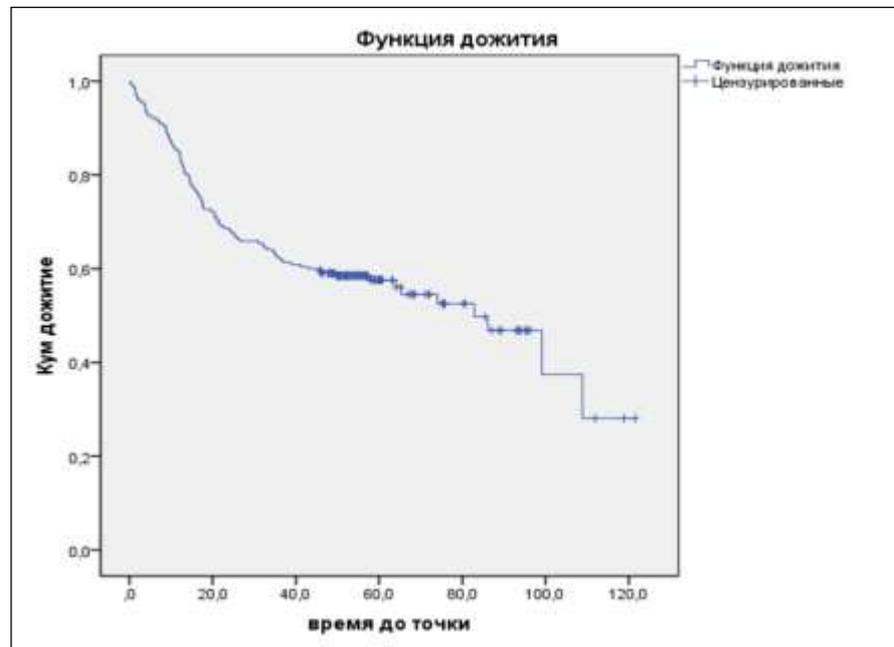


Рисунок 34 – График выживаемости пациентов прошедших РЦЭ по методу Каплан-Мейера.

Общая годовичная выживаемость в данной группе составила 85,0%, SE 2,5%. Общая трехлетняя выживаемость – 62,7%, SE 3,3%. Общая пятилетняя выживаемость – 57,6%, SE 3,4%. В таблице 17 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ).

Таблица 17 – Отдаленные результаты лечения пациентов, которым проведена радикальная цистэктомия (РЦЭ) (n=220), в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиа на выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Хи – квадрат	p (Log-rank test)
Все		220	100	121	55,0			65,2 –	-	-
Лет	>65	54	24,5	34	63,0	82,9	6,7	72,1 – 110,5	1,55	0,213
	≤ 65	166	75,5	87	52,4	74,0	10,8	52,8 – 95,2		
Степень G	G2	154	70,0	91	59,1	99,1	17,8	64,2 – 134,0	4,16	0,041
	G3	66	30,0	30	45,5	42,9	15,9	11,7 – 74,2		
T	T2	144	65,5	97	67,4	-	-	-	24,8	0,001
	T3-T4	76	34,5	24	31,6	20,6	7,2	6,5 – 34,7		
N	N0	188	85,5	113	60,1	99,1	15,3	69,0 – 129,2	25,5	0,001
	N+	32	14,5	8	25,0	16,5	3,3	9,9 – 23,0		

Как видно из представленной таблицы, пациенты в возрасте старше 65 лет было 24,5%, соответственно $\frac{3}{4}$ пациентов (75,5%) составили пациенты равной или моложе 65 лет. Большинство пациентов были с умеренно дифференцированной уротелиальной карциномой (70%), в то же время с низкодифференцированной опухолью - 30%. У 65,5% больных опухоль была локализована в пределах мышечной оболочки, а у 34,5% выходила за пределы органа (T3-T4). Учитывая что мы стараемся брать на операцию в более ранние сроки, пациентов с местно-распространенным процессом, в виде поражения тазовых лимфоузлов соответственно было меньше 14,5%, по сравнению с отсутствием их поражения (85,5%).

6.2.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость

А. Фактор возраста

Из отслеженных 220 больных, которым проведена радикальная цистэктомия, 166 (75,5%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 54 (24,5%) больных – старше 65 лет.

В возрасте до 65 лет, на момент обследования, живы 87 (52,4%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 83,1%, SE 2,9%. Общая трехлетняя выживаемость – 60,8%, SE 3,8%. Общая пятилетняя выживаемость – 55,3%, SE 4,0%. Медиана выживаемости составила 74,0 месяцев. SE 10,8 месяцев 95% ДИ (52,8 – 95,2) – рисунок 35.

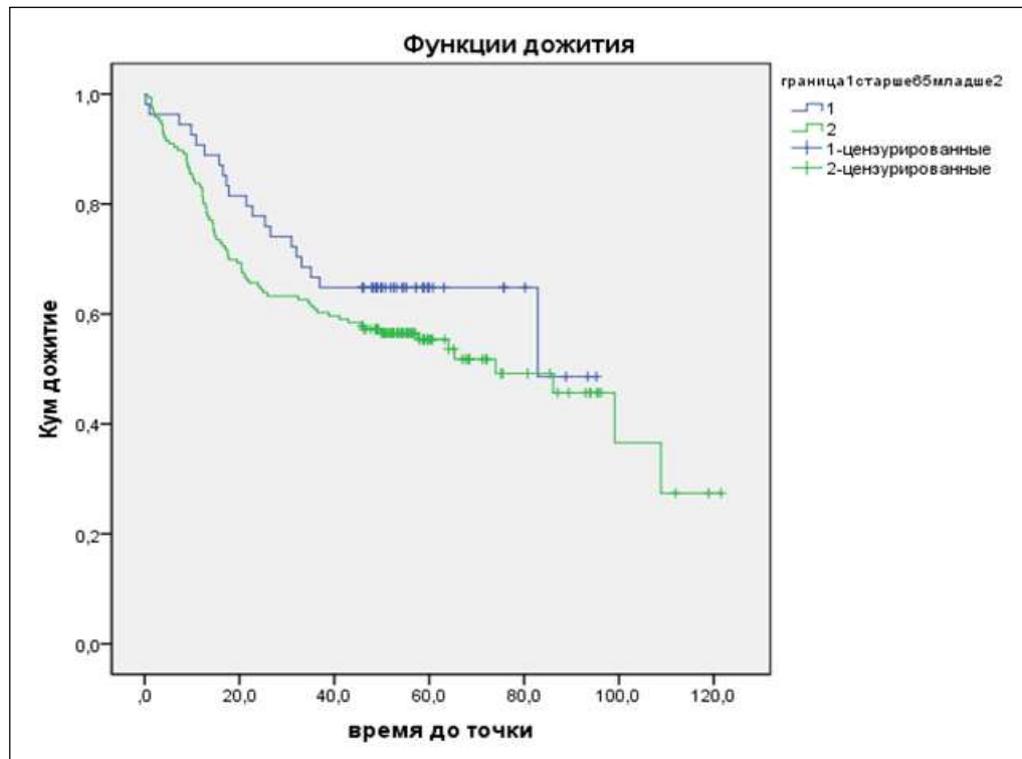


Рисунок 35 – График выживаемости пациентов, прошедших радикальную цистэктомию, в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрасте старше 65 лет, на момент сбора информации, живы 34 (63,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 90,7%, SE 3,9%. Общая

трехлетняя выживаемость – 64,8%, SE 6,5%. Общая пятилетняя выживаемость – 48,6%, SE 14,9%. Медиана выживаемости составила 82,9 месяцев. SE 6,7 месяцев 95% ДИ (72,1 – 110,5).

Судя по проведенному анализу в данной группе у лиц моложе и старше 65 лет отмечена разница в медиане выживаемости (74,0 и 82,9 месяца соответственно), но статистически достоверной разницы не получено, $\chi^2 = 1,551$, $p = 0,213$.

В. Степень дифференцировки опухоли.

Из 220 больных у 154 (70,0%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 66 (30,0%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3).

При G2 живы 91 (59,1%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость – 87,7%, SE 2,7%. Общая трехлетняя выживаемость – 65,6%, SE 3,8%. Общая пятилетняя выживаемость – 62,2%, SE 3,9%. Медиана выживаемости составила 99,1 месяцев. SE 17,8 месяцев 95% ДИ (64,2 – 134,0) – рисунок 36.

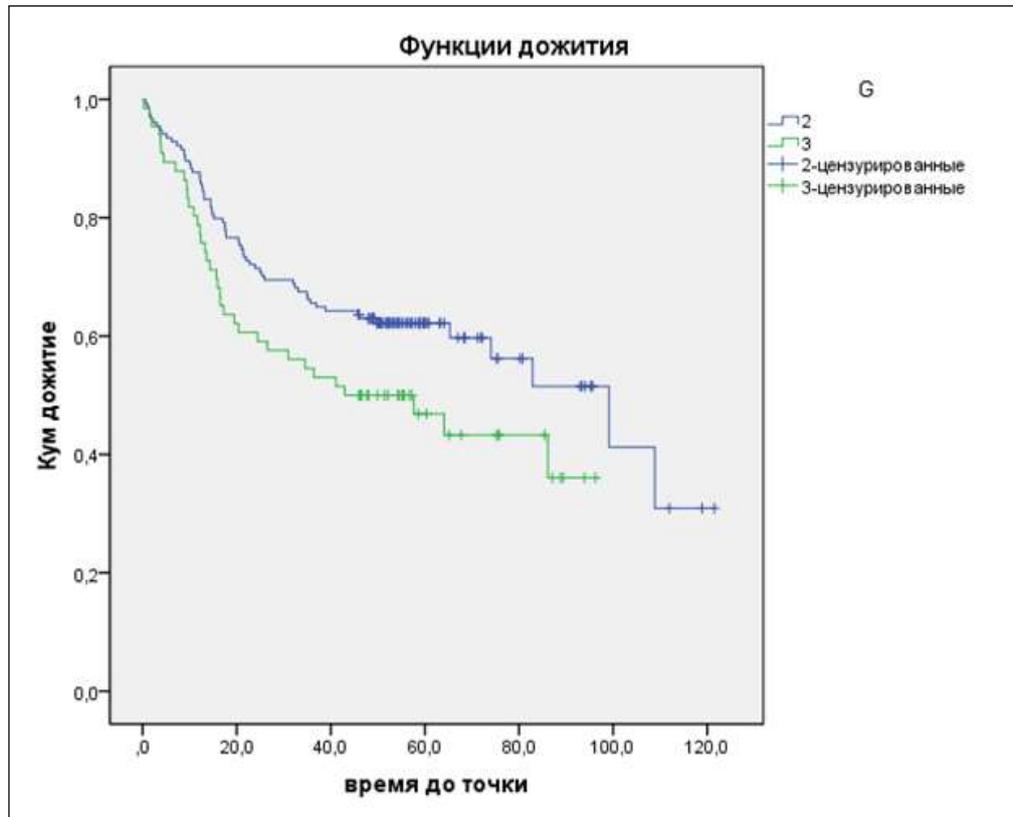


Рисунок 36 – График выживаемости пациентов, прошедших РЦЭ, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

При G3 живы 30 (45,5%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 78,8%, SE 5,0%. Общая трехлетняя выживаемость – 54,5%, SE 6,1%. Общая пятилетняя выживаемость – 46,9%, SE 6,5%. Медиана выживаемости составила 42,9 месяцев. SE 15,9 месяцев 95% ДИ (11,7 – 74,2).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости между G2 и G3 степенями дифференцировки (99,1 и 42,9 месяца), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 4,16$, $p = 0,041$.

С. Глубина инвазии опухоли (Категория T2 в сравнении T3-T4).

Из 220 больных, прошедших радикальную цистэктомию, у 144 (65,5%) больных выявлена категория распространенности опухоли T2, у 76 (34,5%) больных – категория T3 – T4 – рисунок 37.

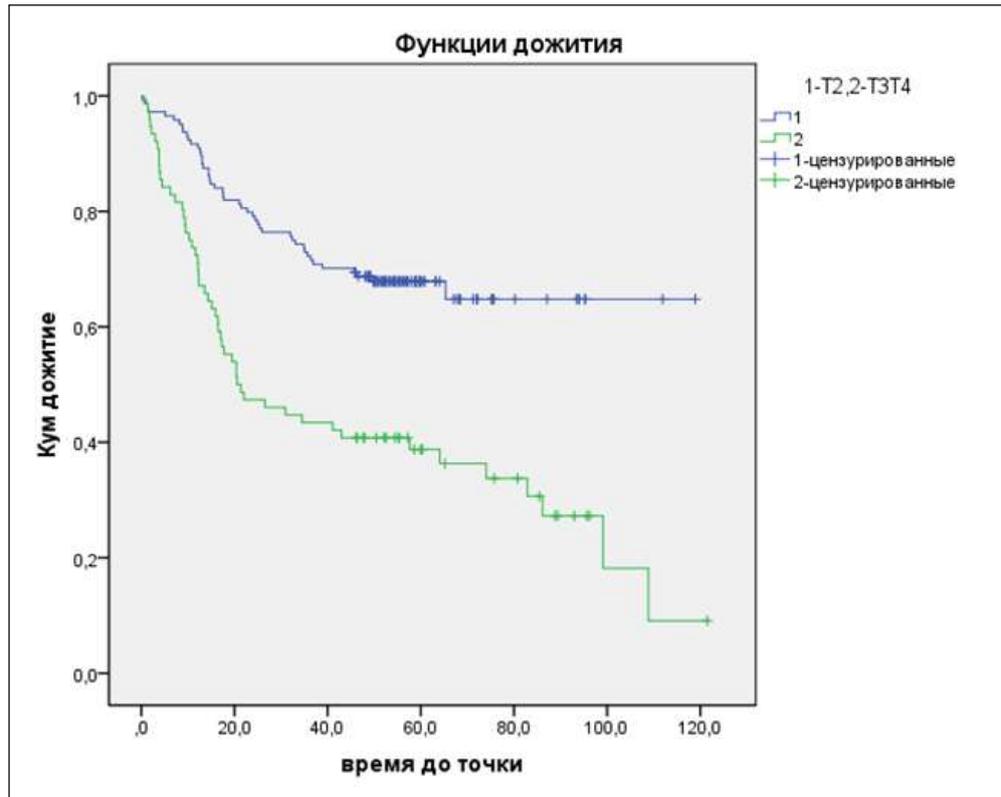


Рисунок 37. График выживаемости пациентов, прошедших РЦЭ, в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейера.

При Т2 были живы 97 (67,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 91,7%, SE 2,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 72,2%, SE 3,7%. Общая пятилетняя выживаемость – 67,9%, SE 3,9%. В этой группе, выживаемость достаточно хорошая и медиана выживаемости еще не была достигнута.

При Т3 – Т4 были живы 24 (31,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 72,4%, SE 5,1%. Общая трехлетняя выживаемость – 43,4%, SE 5,7%. Общая пятилетняя выживаемость – 38,7%, SE 5,7%. Медиана выживаемости составила 20,6 месяцев. SE 7,2 месяцев 95% ДИ (6,4 – 34,7).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости – в группе пациентов с Т2 она еще не достигнута, а в группе пациентов с Т3-Т4 медиана

выживаемости составила 20,6 месяца. Статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 24,82$, $p = 0,001$.

Д. Поражение лимфоузлов

Из 220 больных у 188 (85,5%) отсутствие поражения лимфоузлов (N0), у 32 (14,5%) больных отмечалось поражение лимфоузлов (N+).

При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) живы 113 (60,1%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 88,8%, SE 2,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 67,6%, SE 3,4%. Общая пятилетняя выживаемость – 63,7%, SE 3,5%. Медиана выживаемости составила 99,1 месяцев, SE была равна 15,3 месяцев, а 95% ДИ (69,0 – 129,2).

При наличии поражения регионарных лимфатических узлов (N+) были живы 8 (25,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 62,5%, SE 8,6%. Общая трехлетняя выживаемость – 31,3%, SE 8,2%. Общая пятилетняя выживаемость – 21,1%, SE 8,5%. Медиана выживаемости составила всего 16,5 месяцев, где стандартная ошибка (SE) составила 3,3 месяцев, с 95% ДИ (9,9 – 23,0) – рисунок 38.

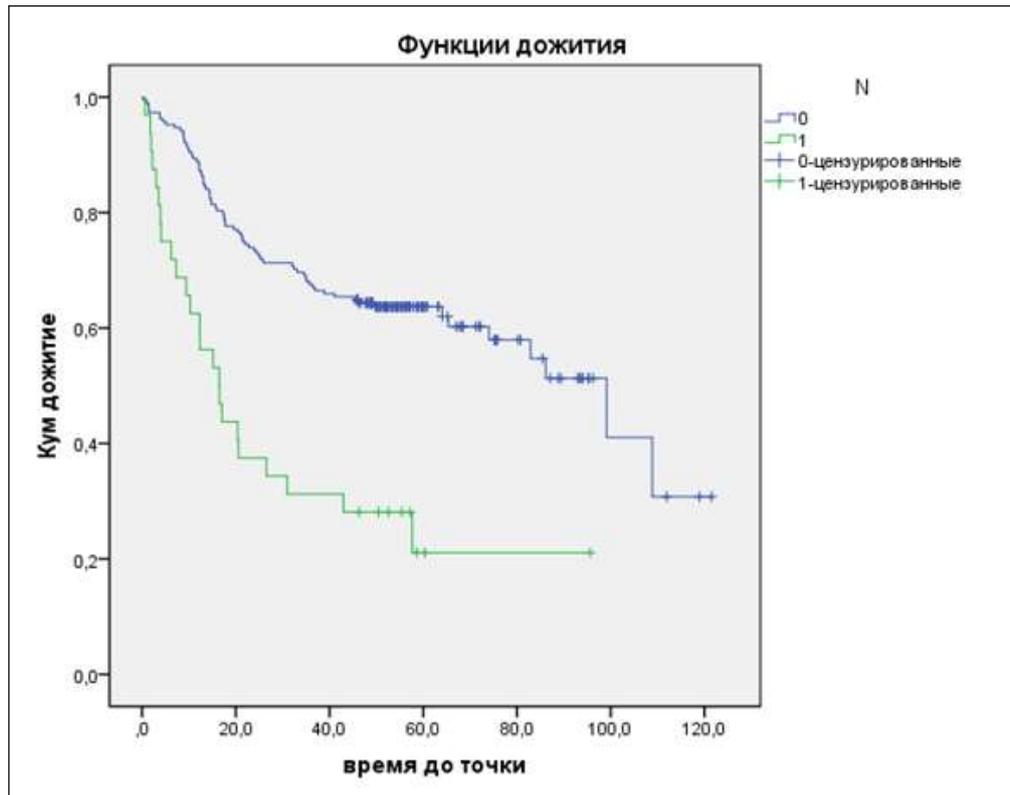


Рисунок 38. График выживаемости пациентов, прошедших РЦЭ, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости у пациентов с поражением или отсутствием поражения регионарных лимфоузлов (16,5 и 99,1 месяцев соответственно), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 25,52$, $p = 0,001$.

6.3 Результаты лечения пациентов получивших оргоноуносящее лечение – в виде радикальной цистэктомии (РЦЭ) с неoadъювантной полихимиотерапией

6.3.1 Непосредственные результаты неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ)

Как уже было отмечено, «золотым стандартом» лечения миРМП является радикальная цистэктомия. Однако, данный «золотой стандарт» обеспечивает 5-летнюю выживаемость около 50% пациентов [302, 303], что согласуется с

результатами наших исследований – 57,6%. Для улучшения этих неудовлетворительных результатов, с 1980 года в мировой практике применяется неоадьювантная химиотерапия, которая предполагает использование комбинации химиопрепаратов с цисплатином. Согласно данным ЕАУ, цисплатин-содержащая комбинация химиопрепаратов улучшает общую 5-летнюю выживаемость на 5-8% [255, 267]. Однако нет четких критериев, всем ли пациентам подходит данный вид терапии. В нашем исследовании, часть пациентов получили неоадьювантную химиотерапию.

Комплексное лечение больных миРМП с использованием неоадьювантной полихимиотерапии проведено согласно схеме, представленной на рисунке 39.

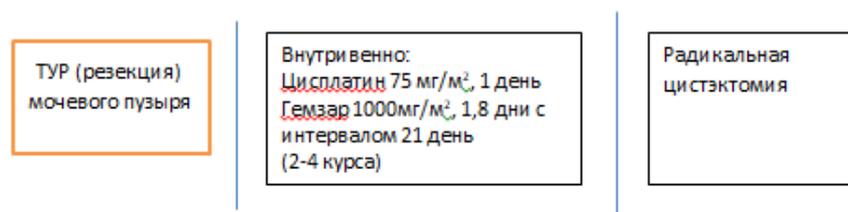


Рисунок 39 – Схема комплексного лечения больных миРМП с применением неоадьювантной химиотерапии

Из 280 больных с миРМП, которые были подвергнуты ординоуносящему лечению, 25 проведена радикальная операция с предшествующей НАПХТ (здесь и далее НАПХТ + РЦЭ). Всего проведен 60 курсов полихимиотерапии, в среднем 2,4 курса у каждого больного, минимальное количество курсов – 2, максимальное – 4. Основная масса пациентов получила 2 курса химиотерапии – 68%.

Хотелось бы отметить, что данная схема химиотерапии переносилась пациентами относительно хорошо. Из гематологических осложнений неоадьювантной полихимиотерапии у 3 (12%) больных отмечалась лейкопения, которая требовала коррекции. Другим проявлением гематологической токсичности была анемия, которая по степени тяжести не была выраженной и составила 32% (8 случаев). Тромбоцитопения выявлена у значительно меньшего количества пациентов: в 8% (2 больных) случаев. Следует отметить, что в связи с

незначительным снижением числа тромбоцитов пациенты в дополнительной коррекции не нуждались.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты 1 и 2 степень тяжести, отмечались у 18 (72%) из 25 больных. Эти проявления, по всей вероятности, связаны с использованием цисплатина обладающего высоким эметогенным потенциалом.

В 2 случаях (8%) наблюдалась синусовая тахикардия, которая была расценена как одно из проявлений кардиотоксичности химиотерапии – коррегирована медикаментозно.

Несмотря на имевшее место токсические проявления химиотерапии, увеличение перерыва между курсами химиотерапии не потребовалось, так как в большинстве случаев выраженность их была незначительной.

Нами произведена попытка оценки эффективности проведенной НАПХТ, так как оценить эффективность лечения в данной ситуации очень тяжело и зачастую она является субъективной. Хотелось бы отметить, что оценка эффективности лечения должна опираться на выживаемость и качество жизни, тем не менее, оценка непосредственных результатов проведенного метода лечения играет важную роль. Эффективность системной НАПХТ была следующей: регрессия процесса – 15 пациентов (60%), стабилизация – 9 (36%), без эффекта – 1(4%) (таблица 18).

Таблица 18 – Непосредственная эффективность системной неoadьювантной полихимиотерапии у больных миРМП

Эффективность лечения	Частота, n	Процент, %
Регрессия	15	60
Стабилизация	9	36
Без эффекта	1	4
Всего	25	100,0

Таким образом, проведение системной НАПХТ позволило добиться объективной эффективности равной 60%. Для высчитывания непосредственной эффективности лечения мы использовали определение объема опухоли мочевого пузыря (с помощью МРТ-исследования или УЗИ) до лечения и через 14-21 дней после окончания полихимиотерапии.

После проведения НАПХТ всем пациентам очередным этапом выполнено радикальное хирургическое лечение. У этих больных распространенность опухолевого процесса определена на основе патолого-хирургического исследования удаленного во время операции макропрепарата по стандартизованному протоколу Международного агентства по изучению рака (UICC), или TNM. У 18 пациентов (72%) оказалась распространенность опухоли в пределах мышечной оболочки (T2), а у 7 (28%) выходило за пределы органа (T3-T4) (таблица 10). Кроме того, преимуществом хирургического лечения является возможность тщательного исследования регионарных лимфатических узлов на предмет наличия или отсутствия в них метастазов. В группе пациентов, получивших системную неoadьювантную химиотерапию, исследование лимфатических узлов по протоколу проведено у всех оперированных больных. Как указано в таблице 10, только у 3 пациентов (12%) после неoadьювантной системной ПХТ оказалось поражение лимфоузлов метастатическим процессом, что было чуть меньше по сравнению с группой пациентов, кому ПХТ не проводилась (14,5%). Всем пациентам оценен лечебный патоморфоз (таблица 19).

Таблица 19 – Лечебный патоморфоз у больных миРМП после проведения системной неoadьювантной полихимиотерапии

Степень патоморфоза	Частота, n	Процент, %
I степень	6	24
II степень	9	36
III степень	8	32
IV степень	2	8
Итого	25	100

По нашим данным, представленным в таблице, I степень регрессии выявлена у 6 пациентов, что составило 24%, II степень повреждения опухоли отмечена у 9 (36%) больных, III степень патоморфоза – у 8 (32%), а у 2 пациентов (8% случаев) клетки опухоли не были обнаружены при контрольном исследовании. Таким образом, морфологически подтвержденный ответ опухоли на химиотерапию в виде лечебного патоморфоза III-IV степени имел место у 40% пациентов, в то время как зарегистрированный клинически объективный эффект на проводимое лечение был отмечен в 60% случаев. Неoadьювантная системная ПХТ с использованием данной схемы относительно хорошо переносилась больными, что позволяет нам оценивать данный метод комплексного лечения, как относительно безопасный, при условии его применения в специализированных отделениях.

6.3.2. Отдаленные результаты оргоаноносящего лечения больных с миРМП, получивших неoadьювантную полихимиотерапию.

На момент сбора информации в данной группе из 25 пациентов с неoadьювантной ПХТ, оказались живы 14 больных (56,0%). График кривой выживаемости пациентов получивших НАПХТ+РЦЭ показана на рисунке 40.

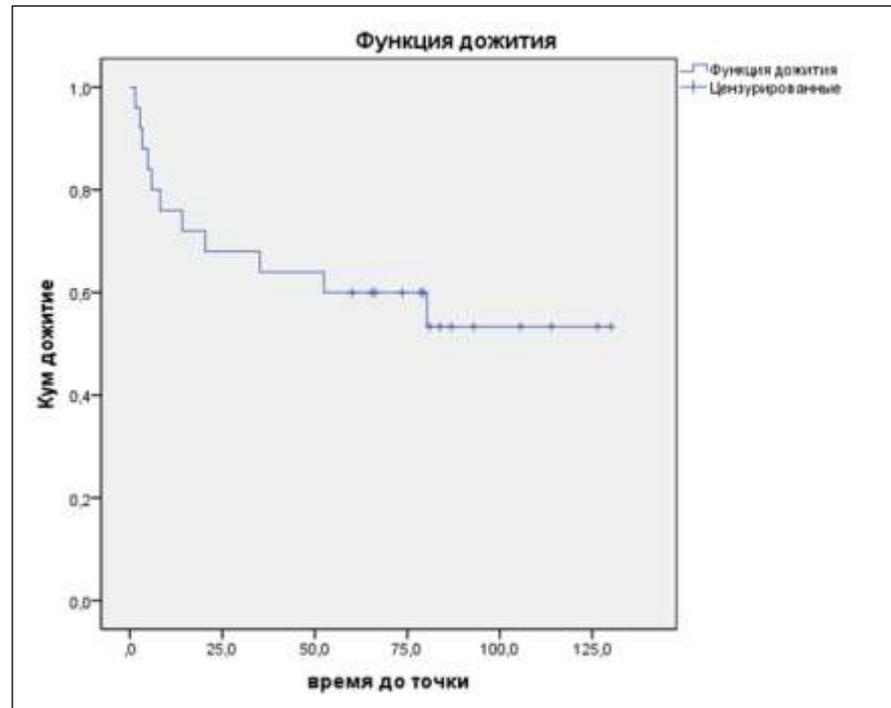


Рисунок 40 – График выживаемости пациентов прошедших РЦЭ по методу Каплан-Мейера.

Общая годовичная выживаемость у этой группы пациентов составила 76%, SE 8,5%; трехлетняя выживаемость – 64%, при SE 9,6%; а общая пятилетняя выживаемость – 60,0% при SE 9,8%. Как видно из графика (рисунок 40), медиана выживаемости в данной группе еще не была достигнута. При сборе информации, оказалось, что все пациенты, кому назначалась неoadъювантная полихимиотерапия, были моложе или равны возрасту 65 лет, поэтому все показатели в данной группе были идентичны общим показателям во всей группе.

В таблице 20 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена радикальная цистэктомия с неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ+РЦЭ).

Таблица 20 – Отдаленные результаты лечения пациентов, которым проведена радикальная цистэктомия с неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ+РЦЭ) (n=25), в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиана выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Хи – квадрат	p (Log-rank test)
Все		25	100	14	56	-	-	-	-	-
Степень G	G2	18	72,0	11	61,1	-	-	-	1,35	0,246
	G3	7	28,0	3	42,9	14,1	12,1	0,0 – 37,9		
T	T2	18	72,0	12	66,7	-	-	-	3,38	0,066
	T3-T4	7	28,0	2	28,6	14,1	7,8	0,0 – 29,4		
N	N0	22	88,0	14	63,6	-	-	-	7,47	0,006
	N+	3	12,0	0	0	8,2	2,7	2,9 – 13,5		

Из 25 пациентов миРМП 14 больных, или 56%, были живы на момент контрольного обследования. Далее нами проанализированы результаты терапии в зависимости от степени дифференцировки опухоли, размера образования и статуса лимфатических узлов.

6.3.3 Выживаемость пациентов в зависимости от прогностических факторов

А. Степень дифференцировки опухоли.

Из 25 пациентов (НАПХТ+РЦЭ) у 18 (72,0%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 7 (28,0%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3).

При G2 живы 11 (61,1%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 83,3%, SE 8,8%. Общая трехлетняя выживаемость – 72,2%, SE

10,6%. Общая пятилетняя выживаемость –66,7%, SE 11,1%. Медиана выживаемости в данной группе еще не достигнута.

При G3 живо 3 (42,9%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 57,1%, SE 18,7%. Общая трехлетняя выживаемость – 42,9%, SE 18,7%. Общая пятилетняя выживаемость –42,9%, SE 18,7%. Медиана выживаемости составила 14,1 месяцев. SE 12,1 месяцев 95% ДИ (0,0 – 37,9) – рисунок 41.

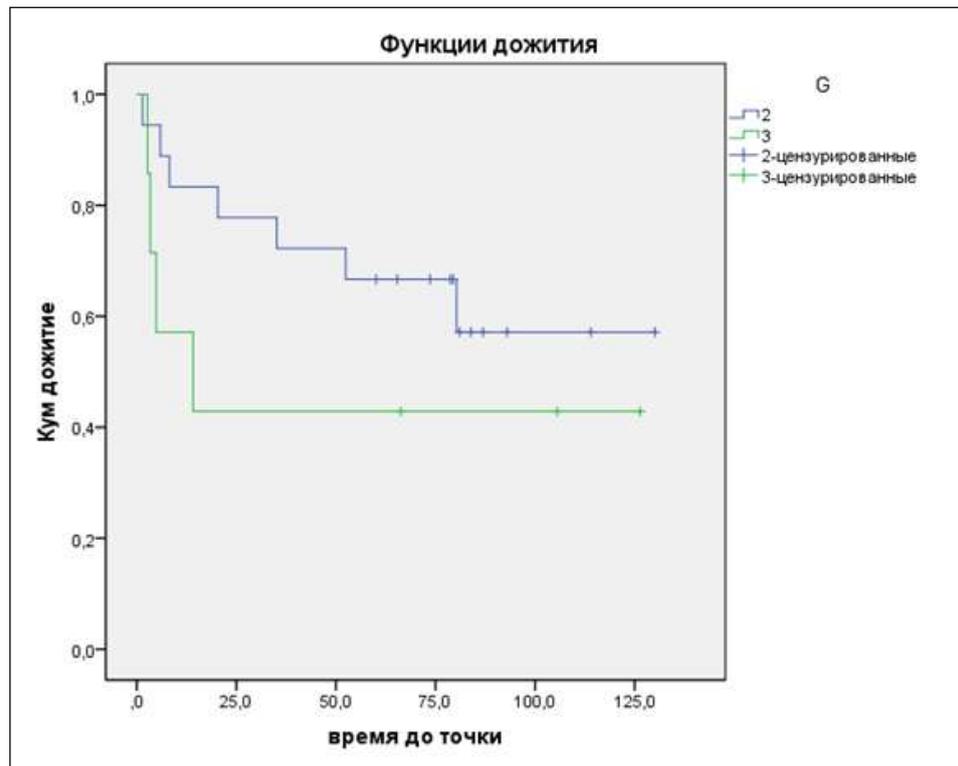


Рисунок 41 – График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+РЦЭ, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости между G2 и G3 – при G2 она еще не достигнута, а при G3 всего 14,1 месяцев; статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 1,35$, $p = 0,246$.

В. Глубина инвазии опухоли (Категория Т2 в сравнении с Т3-Т4).

Из 25 больных, НАПХТ+РЦЭ, у 18 (72,0%) больных выявлена категория распространенности опухоли Т2, у 7 (18,0%) больных – категория Т3 – Т4. (рисунок 42)

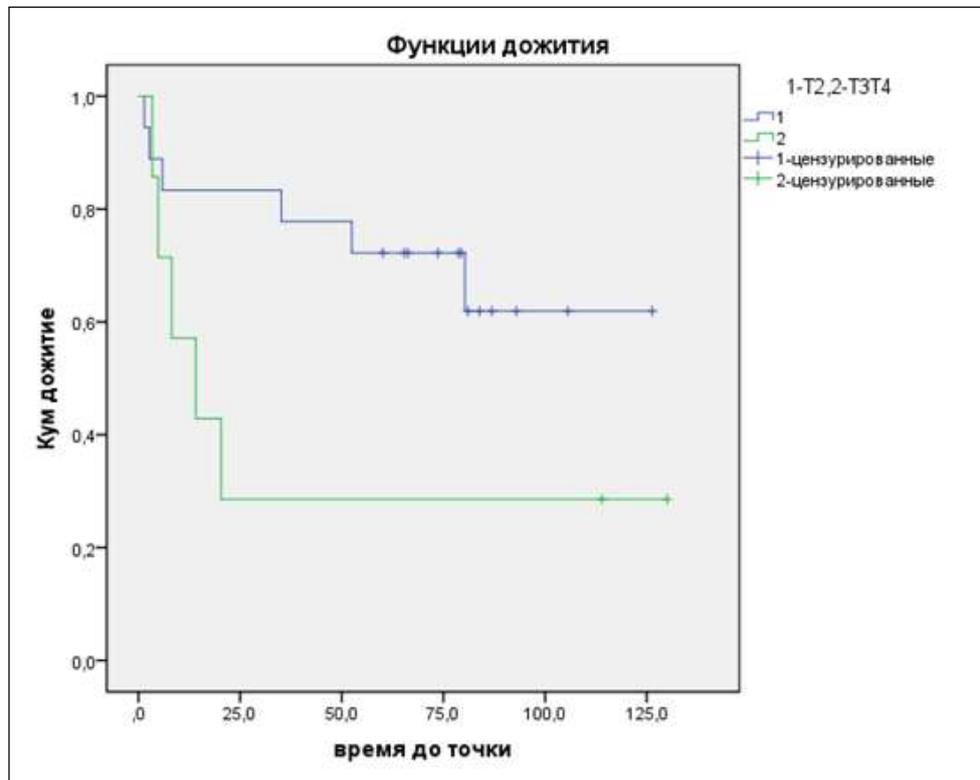


Рисунок 42. График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+РЦЭ, в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейера.

Как видно из вышеуказанного графика, у больных с локализацией опухоли в пределах мышечного слоя (категория Т2), выживаемость больных достаточно хорошая и медиана выживаемости еще не достигнута. На момент сбора информации живы 12 (66,7%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 83,3%, SE 8,8%. Общая трехлетняя выживаемость – 77,8%, SE 9,8%. Общая пятилетняя выживаемость – 72,2%, SE 10,6%.

У пациентов с местно-распространенным процессом Т3 – Т4 живы 2 (28,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 57,1%, SE 18,7%.

Общая трехлетняя выживаемость – 28,6%, SE 17,1%. Общая пятилетняя выживаемость – 28,6%, SE 17,1%. Медиана выживаемости составила 14,1 месяцев, SE 7,8 месяцев 95% ДИ (0,0 – 29,4).

Судя по кривым графика видна существенная разница в медиане выживаемости, хотя в группе пациентов с T2 она еще не достигнута, а в группе пациентов с T3-T4 медиана выживаемости составила 14,1 месяца, статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 3,38$, $p = 0,066$.

С. Поражение лимфоузлов.

Из 25 больных у 22 (88,0%) обнаружено отсутствие поражения лимфоузлов (N0), у 3 (12,0%) – лимфоузлы поражены метастазами (N+). При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) живы 14 (63,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 81,8%, SE 8,2%. Общая трехлетняя выживаемость – 72,7%, SE 9,5%. Общая пятилетняя выживаемость – 68,2%, SE 9,9%. Медиана выживаемости в группе без поражения лимфоузлов пока не была достигнута – рисунок 43.

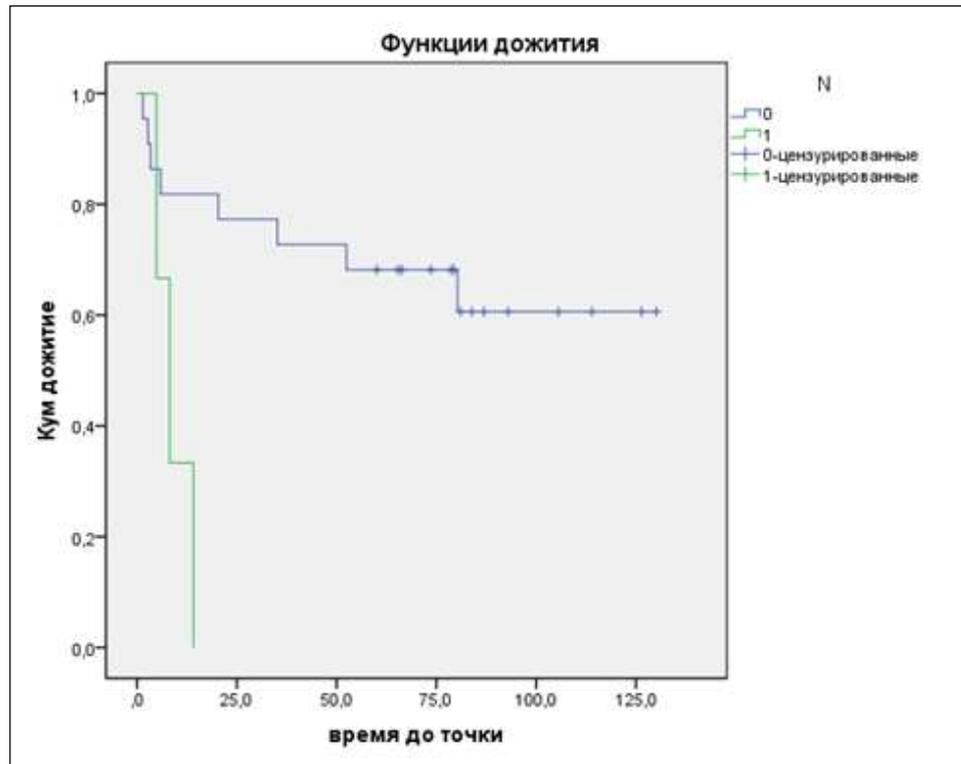


Рисунок 43. График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+РЦЭ, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

При наличии поражения лимфоузлов (N+) на момент контрольной оценки живых пациентов не было. При этом общая годовичная выживаемость составила 33,3%, а стандартная ошибка (SE) была равна 27,2%. Общая трехлетняя и пятилетняя выживаемость у данной группы пациентов не наблюдалась. Медиана выживаемости составила 8,2 месяцев. SE 2,7 месяцев 95% ДИ (2,8 – 13,5).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости у пациентов с поражением (8,2 месяца) или отсутствием поражения лимфоузлов (медиана не достигнута), статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 7,47$, $p = 0,006$. Следовательно, статус лимфатических узлов является важным фактором риска, влияющим на выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

6.4. Результаты терапии пациентов, получивших оргоноуносящее лечение в составе неоадьювантной химиолучевой терапии

6.4.1 Непосредственные результаты неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей радикальной цистэктомией

Целью неоадьювантной химиолучевой терапии является уменьшение первичной опухоли и воздействие на локорегиональные метастазы. Кроме того, существует мнение о том, что при ненарушенной анатомии до операции имеет место более адекватное подведение химиопрепарата к опухоли, что невозможно после операции, когда нарушается анатомическая целостность. В начале 21 столетия в онкологии активно проводилось изучение эффективности мультимодальной терапии при раке пищевода, прямой кишки и др. Авторами докладывались первичные обнадеживающие результаты данного метода лечения. В отношении преоперативной и постоперативной лучевой терапии при раке мочевого пузыря в литературе мнения неоднозначны, и этот метод более широко практикуется при органосохранном лечении. В нашем отделении проводилась научная работа с использованием мультимодальной терапии в качестве органосохранного лечения при миРМП, но были пациенты, которым проводили удаление органа. Проводя ретроспективный анализ, нами была выделена группа пациентов, которым произвели радикальную цистэктомию сразу после химиолучевой терапии и мы решили отследить выживаемость в этой группе (рисунок 44).

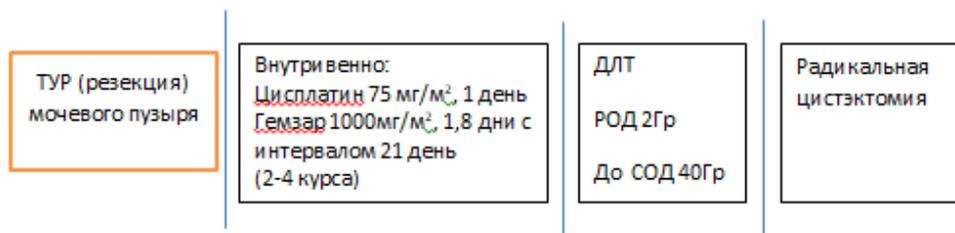


Рисунок 44 – Схема органосохранного лечения в составе мультимодальной терапии при миРМП

Из 280 цензурированных пациентов с мРМП, которые были подвергнуты органоуносящему лечению, 35 проведена радикальная операция с предшествующей неoadьювантной мультимодальной терапией, включающей в себя 2-4 курса полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапии (здесь и далее НАПХТ +ДЛТ+РЦЭ).

Первый этап лечения включал 2-4 курса системной полихимиотерапии с интервалом в 3 недели по схеме цисплатин 75 мг/м^2 в 1 день внутривенно, после премедикации и гипергидратации в 1 день в сочетании с гемзаром 1000 мг/м^2 в 1-й и 8 день внутривенно. Всего 35 больным проведено 77 курсов химиотерапии.

Второй этап проводился через три недели после окончания химиотерапии и заключался в проведении дистанционной лучевой терапии по 2 Грей за фракцию, 5 фракций в неделю, до СОД 40 Грей.

Третий этап включал радикальную цистэктомии с одним из вариантов илеопластики, описанных выше.

Проведение комплексного, мультимодального лечения могут сопровождаться развитием осложнений, ограничивающим проведение всех методов терапии или их комбинации. Количество и выраженность побочных эффектов, сопутствующих осложнений и другие отрицательные последствия противоопухолевого лечения, могут значительно препятствовать реабилитации больных.

Гематологическая токсичность после первых двух этапов лечения (неoadьювантная химиотерапия и предоперационная дистанционная лучевая терапия) оценена у всех 35 пациентов. Анемия различной степени выраженности отмечена у 22 больных, что составило 62,8%. У этих пациентов изначально были признаки скрытой анемии за счет сгущения крови, на фоне длительной гематурии. Проведение химиолучевого лечения явно усугубило картину и у 2 пациентов отмечена анемия 3 степени, что потребовало переливания крови для продолжения терапии. Лейкопения зарегистрирована в 7 случаях (20,0%), причем в данной

группе отмечалось более выраженное снижение лейкоцитов (по сравнению с НАПХТ), только у 1 пациента (2,8%) для лечения потребовалось использовать колониестимулирующие факторы. Тромбоцитопения наблюдалась не столь часто, всего у 3 пациентов (8,6%), при этом незначительное снижение числа тромбоцитов не требовало дополнительной коррекции.

На фоне лучевой терапии осложнения наблюдались у 11 пациентов в виде: тошноты и рвоты 1 степени выраженности – у 2 больных (5,7%); дизурия с картиной цистита отмечена у 5 больных (14,3%); небольшие признаки ректита наблюдались у 4 пациентов (11,4%).

Таким образом, в целом, все перечисленные осложнения не сильно отличались между группами неoadъювантной полихимиотерапии и химиолучевой терапии, и не превышали данные, опубликованные в специальной литературе. Это позволяет нам считать проведение мультимодальной терапии безопасным и не увеличивающим количество осложнений методом лечения больных миРМП, при условии его проведения в специализированных отделениях.

Непосредственные результаты лечения оценены у всех больных в данной группе после завершения второго этапа – дистанционной лучевой терапии.

Химиолучевой компонент мультимодальной терапии привел к объективной клинической эффективности лечения в 68,6%. Анализируя эффективность лечения в данной группе больных, мы обнаружили, что частота зарегистрированных полных регрессий после проведения двух компонентов мультимодального лечения составила 22,9% (8 случаев). В 9 случаях достигнута стабилизация (25,7%), а в 2 случаях – эффекта не было (5,7%).

Таблица 21 – Непосредственная эффективность химиолучевого компонента мультимодального лечения (после неoadъювантной химиолучевой терапии) у больных миРМП

Эффективность лечения	Частота, n	Процент, %
Регрессия	24	68,6
Стабилизация	9	25,7
Без эффекта	2	5,7
Всего	35	100,0

После проведения неoadъювантной химиолучевой терапии, согласно схеме лечения была выполнена радикальная цистэктомия. Осложнения периоперационного периода, чаще были представлены местными воспалительными процессами. На наш взгляд, такая тенденция обусловлена снижением резистентности организма ввиду снижения общего иммунитета за счет предшествующего противоопухолевого лечения.

Среднее время операции не сильно отличалось от радикальной цистэктомии без предшествующей неoadъювантной терапии и составило $282 \pm 24,5$ минут и колебалось в пределах от 210 до 440 минут. Обращала на себя внимание повышенная кровоточивость тканей, затруднение лимфодиссекции за счет имевшего место фиброзных изменений клетчатки. Величина кровопотери варьировала от 500 до 2000 мл.

Помимо клинической оценки непосредственных результатов лечения нами проведена оценка терапевтического патоморфоза после завершения обеих компонентов мультимодальной терапии (таблица 22).

Таблица 22 - Лечебный патоморфоз у больных миРМП после проведения мультимодального лечения (после неoadъювантной химиолучевой терапии) у больных миРМП.

Степень патоморфоза	Частота, n	Процент, %
I степень	5	14,3
II степень	12	34,3
III степень	14	40,0
IV степень	4	11,4
Итого	35	100

Лечебный патоморфоз оценен у всех 35 пациентов. Из таблицы 22 видно, что отсутствие эффекта на клеточном уровне отмечено в 5 случаях (14,3%), II степень регрессии по данным исследования установлена у 12 больных (34,3%). Регрессия III степени отмечена у 14 (40,0%), а максимальное повреждение клеток опухоли зарегистрировано в 4 случаях (11,4%).

Таким образом, непосредственная клиническая эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии миРМП на данном этапе составила 68,6%. Эффективность лечения, подтвержденная исследованием терапевтического патоморфоза, составила 85,7% с частотой III и IV степени регрессии у 51,4% больных.

6.4.2 Отдаленные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии с последующей радикальной цистэктомией

На момент сбора информации были живы 14 больных (40,0%). Медиана выживаемости составила 50,1 месяцев. Стандартная ошибка (SE) была равна 13,9 месяцев, 95% ДИ (22,8 – 77,4) – рисунок 60. При этом общая годовичная выживаемость была равна 74,3%, SE 7,4%. Общая трехлетняя выживаемость составила 54,3%, SE 8,4%, а общая пятилетняя выживаемость – 41,3%, SE 8,6% (рисунок 45).

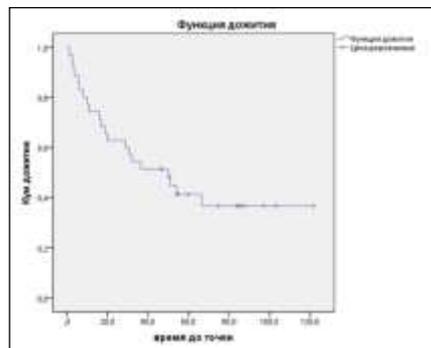


Рисунок 45 - График выживаемости пациентов прошедших НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ по методу Каплан-Мейера.

В таблице 23 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена радикальная цистэктомия с неоадьювантной мультимодальной терапией (НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ).

Таблица 23 - Пациенты, которым проведена радикальная цистэктомия с неоадьювантной мультимодальной терапией (НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ) (n=35)

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиа на выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Chi – квадрат	p (Log-rank test)
Все		35	100	14	40,0			22,8 –	-	-
Лет	>65	6	17,1	0	0	6,2	4,7	0,0 – 15,4	13,24	0,001
	≤ 65	29	82,9	14	48,3	54,2	11,3	31,9 – 76,4		
Степень G	G2	21	60,0	11	52,4	66,4	10,9	54,3 – 77,7	4,18	0,041
	G3	14	40,0	3	21,4	19,8	11,4	0,0 – 42,1		
T	T2	27	77,1	12	44,4	54,2	22,2	10,7 – 97,7	0,546	0,460
	T3-T4	8	22,9	2	25,0	19,8	27,7	0,0 – 74,1		
N	N0	35	100	14	40,0			22,8 –	-	-
	N+	0	-	-	-	-	-	-		

Из данной группы пациентов, т.е. из общего числа 35 человек были живы 14 пациентов, что составило 40%. Общая медиана выживаемости была равна $50,1 \pm 13,9$ мес.

Далее нами были определены факторы риска, или прогностические критерии, влияющие на медиану выживаемости, и в конечном итоге, на результаты выживаемости. Каждый фактор был рассмотрен в отдельности и с подробным анализом.

6.4.3 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов

А. Фактор возраста

Из отслеженных 35 больных, которым проведена радикальная цистэктомия с неoadьювантной мультимодальной терапией (НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ), 29 (82,9%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 6 (17,1%) больных – старше 65 лет.

В возрасте до 65 лет, на момент сбора информации, живы 14 (48,3%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 82,8%, SE 7,0%. Общая трехлетняя выживаемость – 65,5%, SE 8,8%. Общая пятилетняя выживаемость – 49,9%, SE 9,6%. Медиана выживаемости составила 54,2 месяцев. SE 11,3 месяцев 95% ДИ (31,9 – 76,4) (рисунок 46).

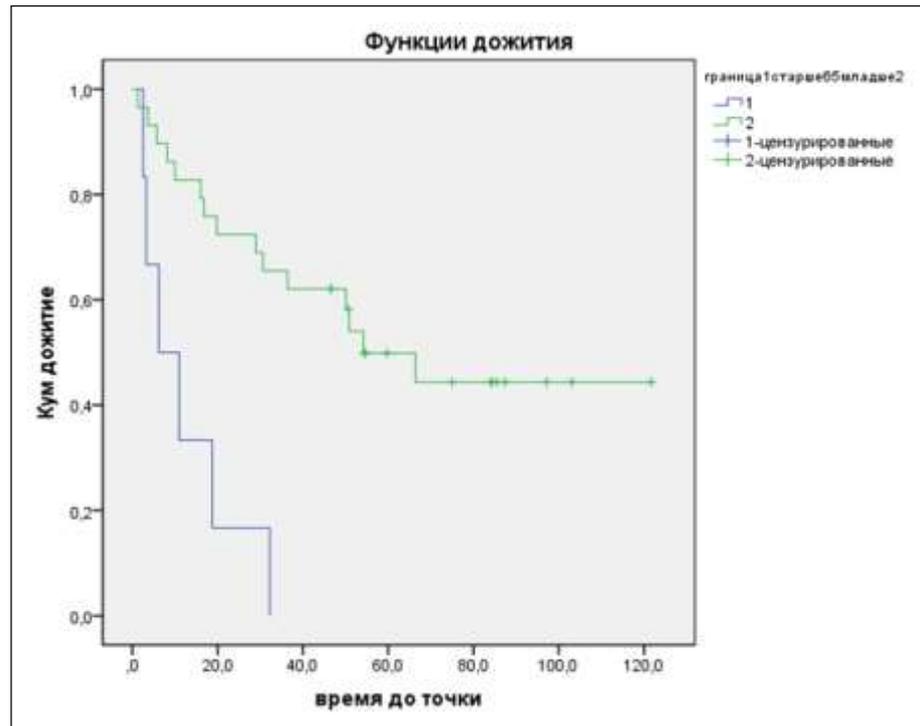


Рисунок 46 - График выживаемости пациентов, прошедших радикальную цистэктомию с неoadьювантной мультимодальной терапией, в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрасте старше 65 лет на момент контрольной оценки живых пациентов не было (0,0%), общая годовичная выживаемость в данной группе составила 33,3%, SE 19,2%. Общая трехлетняя выживаемость – 0,0%. Медиана выживаемости составила 6,2 месяцев. SE 4,7 месяцев, 95% ДИ (0,0 – 15,4).

Судя по проведенному анализу в данной группе, выявлена существенная разница в медиане выживаемости между лицами старше и моложе 65 лет (6,2 и 54,2 месяца соответственно), при этом разница оказалась статистически достоверной, $\chi^2 = 13,24$, $p < 0,001$. Конечно, сделать какие-то глобальные выводы, учитывая, что в одной подгруппе было всего 6 человек, поспешно, несмотря на статистическую достоверность. Тем не менее, мы считаем, что проводить мультимодальную терапию с последующим радикальным оперативным вмешательством у лиц старшей возрастной группы не имеет смысла. Все предполагаемые методы лечения достаточно агрессивны и тяжело переносятся у

пожилых людей. Помимо этого, возможно теряется время, для своевременного оказания радикальной операции.

В. Степень дифференцировки опухоли.

Из 35 пациентов (НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ) у 21 (60,0%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 14 (40,0%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3). Графики кривых выживаемости представлены на рисунке 47.

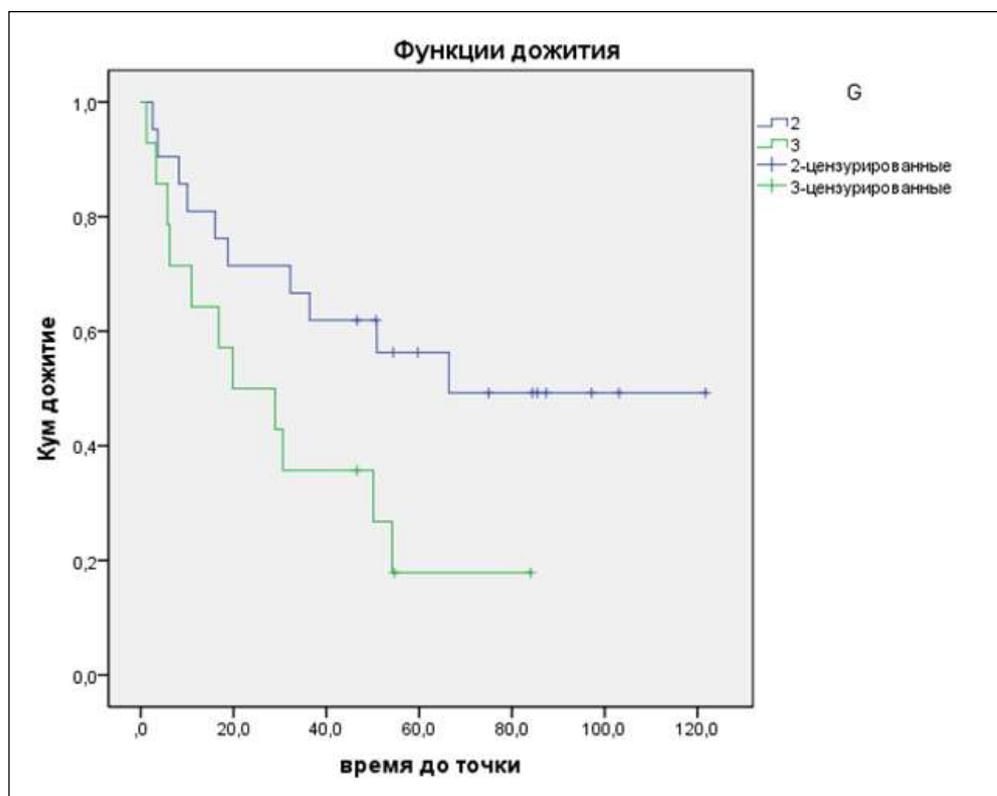


Рисунок 47 - График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

При G2 были живы 11 (52,4%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 81,0%, SE 8,6%. Общая трехлетняя выживаемость – 67,7%, SE 10,3%. Общая пятилетняя выживаемость – 56,3%, SE 11,0%. Медиана выживаемости составила 66,4 месяцев, SE – 10,9 месяцев, 95% ДИ = 54,3 – 77,7.

При G3 живы 3 (21,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 64,3%, SE 12,8%. Общая трехлетняя выживаемость – 35,7%, SE 12,8%. Общая пятилетняя выживаемость – 17,9%, SE 11,0%. Медиана выживаемости составила 19,8 месяцев. SE 11,4 месяцев 95% ДИ (0,0 – 42,1).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости между G2 и G3 (66,4 и 19,8 месяца), статистически разница оказалась достоверной, $\chi^2 = 4,18$, $p = 0,041$.

С. Глубина инвазии опухоли (категория T2 в сравнении T3-T4).

Из 35 больных, НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ, у 27 (77,1%) больных выявлена категория распространенности опухоли T2, у 8 (22,9%) больных – категория T3 – T4.

При T2 живы 12 (44,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 77,8%, SE 8,0%. Общая трехлетняя выживаемость – 55,6%, SE 9,6%. Общая пятилетняя выживаемость – 47,1%, SE 9,8%. Медиана выживаемости составила 54,2 месяцев, стандартная ошибка 22,2 месяца, 95% ДИ (10,7-97,7).

При размере первичной опухоли T3 – T4 живы 2 (25,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 62,5%, SE 17,1%. Общая трехлетняя выживаемость – 50,0%, SE 17,7%. Общая пятилетняя выживаемость – 25,0%, SE 15,3%. Медиана выживаемости составила 19,8 месяцев, стандартная ошибка медианы выживаемости составила (SE) 27,7 месяцев 95% ДИ (0,0 – 74,1).

Судя по кривым графика представлено на рисунке 48, полученным при обработке результатов лечения, видна существенная разница в медиане выживаемости, в группе пациентов с T2 она равна 54,2, а в группе пациентов с T3-T4 медиана выживаемости составила 19,8 месяцев. Статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,546$, $p = 0,460$.

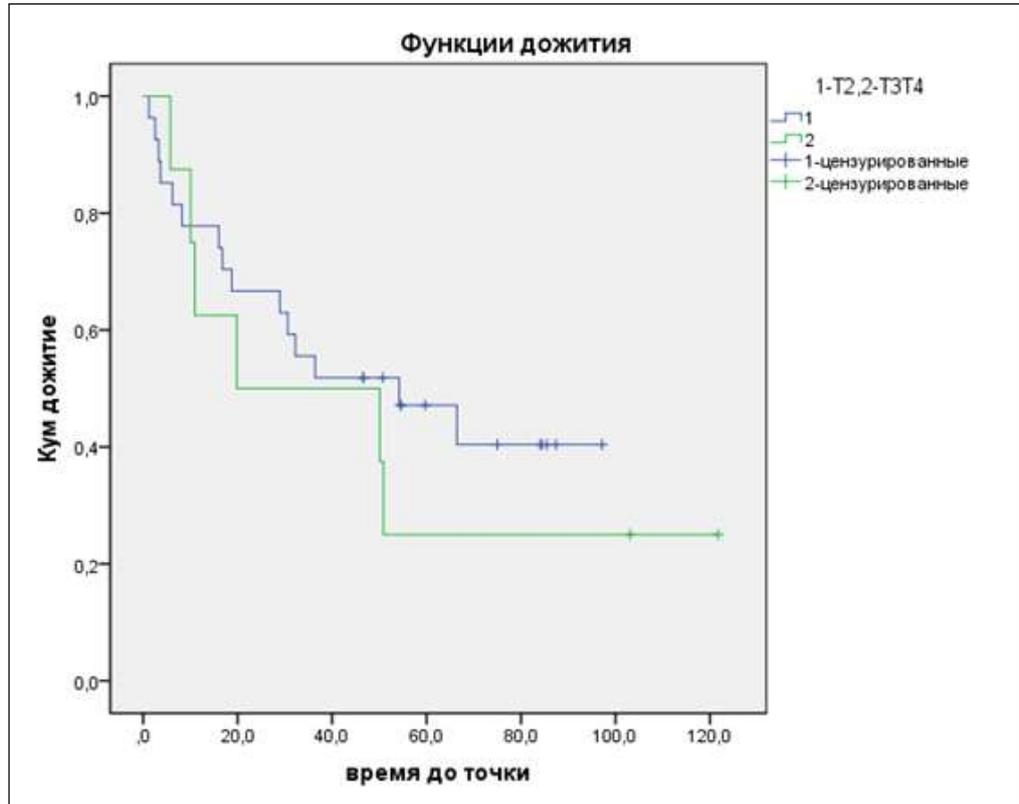


Рисунок 48 - График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ, в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейеру.

Д. Поражение лимфоузлов

Из 35 больных, отобранных в группу мультимодальной терапии ни у одного не было обнаружено поражения лимфоузлов (N+).

Из данной группы пациентов (N0) живы 14 (40,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 74,3%, SE 7,4%. Общая трехлетняя выживаемость – 54,3%, SE 8,4%. Общая пятилетняя выживаемость – 41,3%, SE 8,6%. Медиана выживаемости составила 50,1 месяцев. SE 13,9 месяцев, 95% ДИ (22,8 – 77,4) рисунок 49.

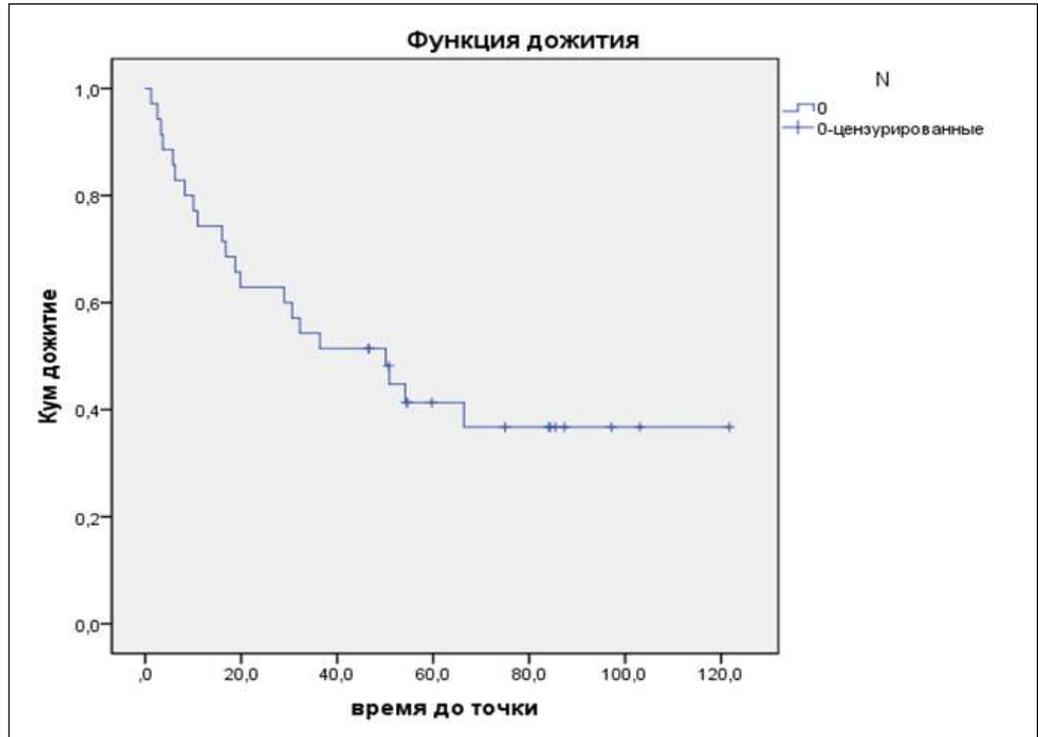


Рисунок 49 - График выживаемости пациентов, прошедших НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

Учитывая, что в этой группе не оказалось пациентов с выявленными метастазами в лимфоузлы, нет погруппового сравнения, поэтому мы смогли указать только медиану выживаемости и выживаемости по годам. Хотелось бы отметить, что 1-,3-,5-летняя выживаемость в данной группе оказалась не высокой.

Заключение по 6-й главе диссертационной работы

Известно, что «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Она проводилась в трех случаях – больные получали ее сразу, после неoadъювантной химиотерапии и после неoadъювантной химио-лучевой терапии. Всего радикальную цистэктомию с или без неoadъювантного лечения получили 280 больных, из которых 149 (53,2%) были живы на момент сбора материала. Медиана выживаемости

составила 82,9 месяцев. Процент послеоперационных осложнений варьировал от 0,3% до 9,3% и соответствовал литературным данным.

Анализируя результаты лечения пациентов с миРМП, подвергнутых органоуносящему лечению, можно сделать следующие выводы. В данной группе, состоящей из 280 пациентов, общая 5-летняя выживаемость пациентов составила $55,6\% \pm 3,0\%$. На момент сбора данных живы 149 пациентов (53,2%). Медиана выживаемости составила 82,9 месяцев, SE 12,2 месяцев, 95% ДИ (59,1 – 106,7).

Относительно возраста больных, было показано, что существенной разницы в результатах лечения среди больных до 65 лет, и после 65 лет, выявлено не было. Следовательно, пациентам старшего возраста при показаниях для радикальной цистэктомии необходимо ориентироваться не на возраст, а на функциональное состояние и тяжесть сопутствующих заболеваний. Тот небольшой опыт лечения пациентов старшей возрастной группы в нашей клинике показывает, что при тщательном отборе и подготовки больных к операции радикальная цистэктомия является методом выбора.

Существенное значение на отдаленные результаты лечения оказывали факторы глубины инвазии опухоли, степени дифференцировки опухоли и поражения лимфоузлов.

ГЛАВА 7

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОСОХРАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

7.1 Общая характеристика и отдаленные результаты лечения пациентов с миРМП, подвергнутых органосохранному лечению

В своей практической деятельности при выборе тактики лечения мы придерживаемся протоколов диагностики и лечения, которые опираются на рекомендации ведущих мировых медицинских сообществ, используя принципы доказательной медицины. Основным видом лечения миРМП используется хирургический метод – радикальная цистэктомия. В то же время, в некоторых ситуациях может применяться органосохранное лечение, для эффективности которой необходимо использовать мультимодальную терапию. Мультимодальная терапия сочетает в себе три основных подхода – оперативное лечение, периоперативная химиотерапия, лучевая терапия. Согласно различным литературным источникам, сочетание всех этих методов может привести к эффективности, сопоставимой с оргауноносящим лечением (радикальной цистэктомией). В отношении органосохранной операции – применяется трансуретральная резекция или открытая резекция. Одним из основных условий является обязательное удаление всех видимых образований мочевого пузыря. В случае мультифокального поражения, или объеме опухоли превышающей 5 см в диаметре мы придерживаемся мнения о необходимости проведения радикальной цистэктомии. Доказано преимущество комплексного подхода при назначения курсов химиотерапии. Однако, в отношении преоперативной и постоперативной лучевой терапии на сегодняшний день мнения неоднозначны, так как не выявлено явных преимуществ в отношении увеличения выживаемости у больных с операбельным миРМП. Несмотря на это, роль лучевой терапии в качестве

компонента мультимодального лечения при проведении органосохранных операций освещается в литературе и имеет практическое применение с положительным эффектом.

В нашей работе мы решили отследить выживаемость у пациентов с миРМП, кому проведена органосохранная мультимодальная терапия. В данную группу вошли пациенты: 1) выполнившие весь протокол мультимодального лечения; 2) нарушившие протокол лечения. Схема органосохранного лечения с применением мультимодальной терапии отражена на рисунке 50



Рисунок 50 – Схема мультимодальной органосохранной терапии больных миРМП

На первом этапе всем пациентам при наличии резектабельности выполнялась стандартная ТУР (n=51) или резекция мочевого пузыря (n=14). Основное требование – возможность удаления всех видимых образований. В 83% случаев (54 пациента) была единичная опухоль, в 11% (7 пациентов) – две, в 6% (4 пациентов) – три опухоли. Операция ТУР проводилась по общепринятой методике – на первом этапе резецировалась видимая экзофитная часть опухоли и помещалась в отдельный контейнер (№1). Далее проводилась резекция основания с мышечной оболочкой и краев (контейнер №2) и весь материал передовался на патоморфологическое исследование, где и устанавливался диагноз мышечной инвазии опухоли. При наличии явных признаков экстрапузырного роста опухоли (МРТ малого таза) выполнялась открытая резекция мочевого пузыря с ипсилатеральной лимфодиссекцией.

Вторым этапом, после установления мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы, назначалась 2-4 курса системной полихимиотерапии с интервалом в 3 недели по схеме цисплатин 75 мг/м² в 1 день внутривенно, после премедикации и гипергидратации в 1 день в сочетании с гемзаром 1000 мг/м² в 1-й и 8 день внутривенно.

Далее через три недели после окончания химиотерапии проводился курс дистанционной лучевой терапии на область мочевого пузыря и зоны регионарного метастазирования по 2 Грей за фракцию, 5 фракций в неделю, до СОД 40 Грей. С целью оценки эффективности лечения проводилось контрольное обследование (УЗИ, МРТ малого таза), повторная ТУР в зоне резекции. При отсутствии признаков остаточного образования больному назначался 2 этап лучевой терапии до СОД 64 Гр. В случае наличия остаточной опухоли пациентам предлагалась радикальная цистэктомия и они исключались из группы исследования.

Таким образом, из 345 пациентов, вошедших в исследование с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (миРМП), 65 (18,8%) пациентов были включены в исследование в качестве группы, которым проведено органосохранное лечение (мультимодальная терапия с соблюдением и нарушением протокола). На рисунке 51 показан график выживаемости всех пациентов с миРМП, которым проведено органосохранное лечение.

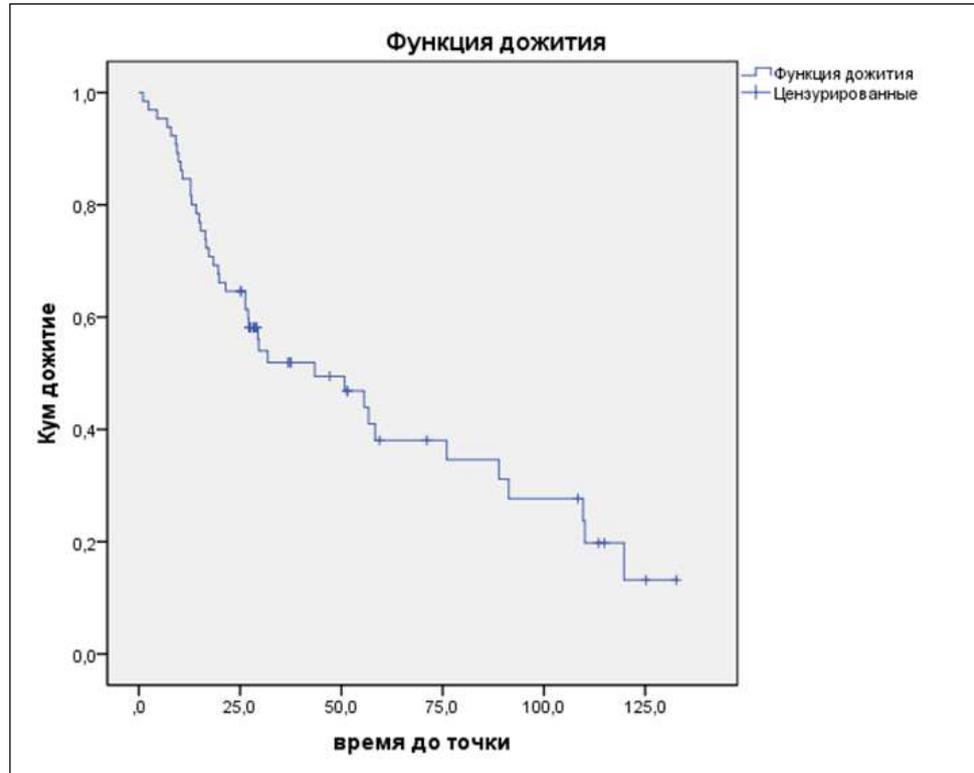


Рисунок 51 - График выживаемости пациентов, кому проведено органосохранное лечение, по методу Каплан-Мейера.

В этой группе, на момент сбора данных, были живы 24 (36,9%) пациентов. Медиана выживаемости составила 43,4 месяцев, а стандартная ошибка (SE) была равна 14,2 месяцев. Анализ также показал, что 95% доверительный интервал ДИ был равен 15,5 – 71,3 месяцев.

При этом общая годовичная выживаемость была довольно высокой и составила 84,62%, SE 2,0%. Общая трехлетняя выживаемость составила 51,9%, SE 6,5%, т.е. почти половина (48,1%) пациентов с миРМП, подвергнутых органосохранному лечению умерло в ближайшие 3 года после проведенного лечения. Далее, выживаемость снижалась со временем и общая пятилетняя выживаемость – составила 38,1%, SE 7,1%.

В таблице 24 представлена общая характеристика больных с миРМП, подвергнутых органосохранному лечению.

Таблица 24 - Выживаемость пациентов с миРМП, подвергнутых органосохранному лечению (n=65), в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы (%)	Медиа на выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Хи – квадрат	p (Log-rank test)	
Все		65	100	24	36,9		15,5 –	-	-	
Возраст	>65	20	30,8	8	40,0	58,3	19,2	20,7 – 95,8	0,29	0,588
	≤ 65	45	69,2	16	35,6	29,6	12,7	4,8 – 54,4		
Степень G	G2	43	66,1	20	46,5	58,3	31,0	0,0 – 119,0	4,47	0,035
	G3	22	33,9	4	18,2	29,4	10,3	9,1 – 49,7		
T	T2	46	70,8	20	43,5	50,8	14,9	21,6 – 79,9	0,37	0,54
	T3-T4	19	29,2	4	21,1	19,6	8,9	2,1 – 37,1		
N	N0	61	93,8	23	37,7	43,4	14,9	14,2 – 72,6	0,18	0,67
	N+	4	6,2	1	25,0	29,4	12,5	4,8 – 53,9		

7.2 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов

А. Фактор возраста

Из 65 больных 45 (69,2%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 20 (30,8%) больных – старше 65 лет.

В возрасте до 65 лет живы 16 (35,6%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость – 82,2%, SE 5,7%. Общая трехлетняя выживаемость – 48,6%, SE 7,9%. Общая пятилетняя выживаемость – 36,7%, SE 8,4%. Медиана выживаемости составила 29,6 месяцев, SE 12,7 месяцев 95% ДИ (4,8 – 54,4).

В возрасте старше 65 лет живы 8 (40,0%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость – 90,0%, SE 6,7%. Общая трехлетняя выживаемость – 59,1%, SE 11,2%. Общая пятилетняя выживаемость – 40,5%, SE 13,4%. Медиана выживаемости составила 58,3 месяцев. SE 19,2 месяцев 95% ДИ (20,7 – 95,8) (рисунок 52).

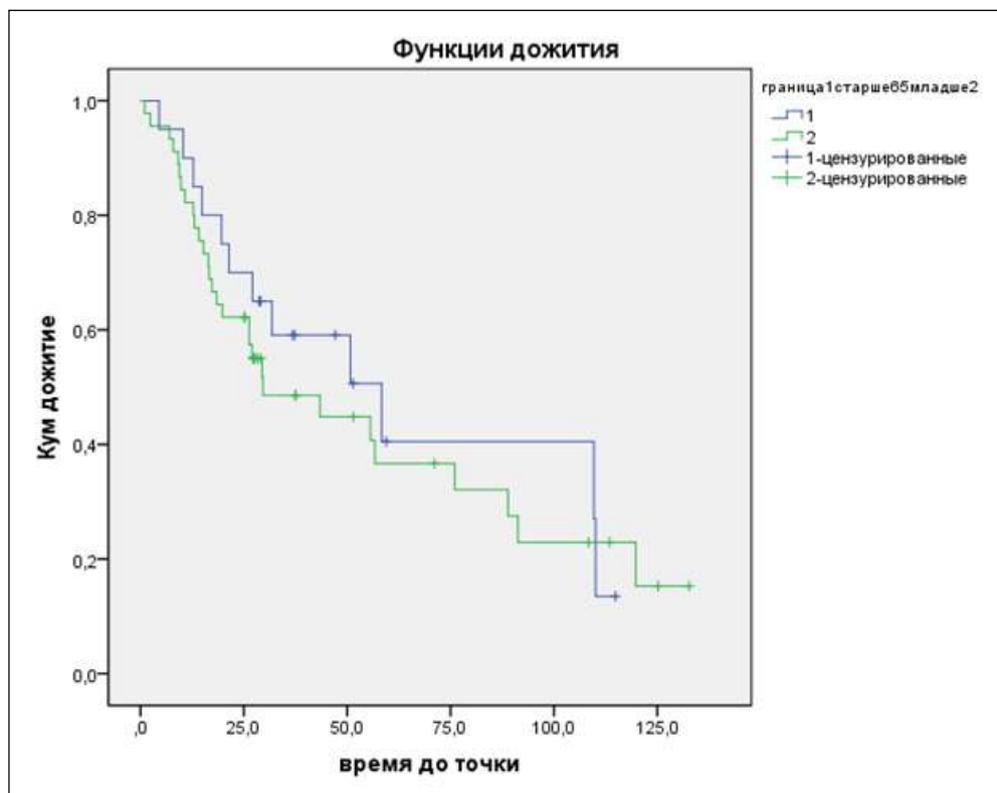


Рисунок 52 - График выживаемости всех пациентов, подвергнутого органосохранному лечению, в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

Как видно по графикам кривых (рисунок 66), отмечается существенная разница в медиане выживаемости среди пациентов моложе и старше 65 лет (29,6 и

58,3 месяца соответственно), что показывает более лучшие результаты органосохранного лечения в старшей возрастной группе, однако, статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,29$, $p = 0,588$.

В. Степень дифференцировки опухоли.

В исследовании из 65 больных у 43 (66,1%) – была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 22 (33,9%) – низкодифференцированная опухоль (G3).

При G2 на момент исследования живы 20 (46,5%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 88,4% (SE 4,9%). Общая трехлетняя выживаемость – 56,6% (SE 7,8%). Общая пятилетняя выживаемость – 46,3% (SE 9,2%). Медиана выживаемости составила 58,3 месяцев (SE 31,0 месяцев 95% ДИ (0,0 – 119,0)).

При G3 – живы 4 (18,2%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 77,3%, SE 8,9%. Общая трехлетняя выживаемость – 43,6%, SE 10,9%. Общая пятилетняя выживаемость – 24,9%, SE 10,3%. Медиана выживаемости составила 29,4 месяцев, SE 10,3 месяцев 95% ДИ (9,1 – 49,7) (рисунок 53).

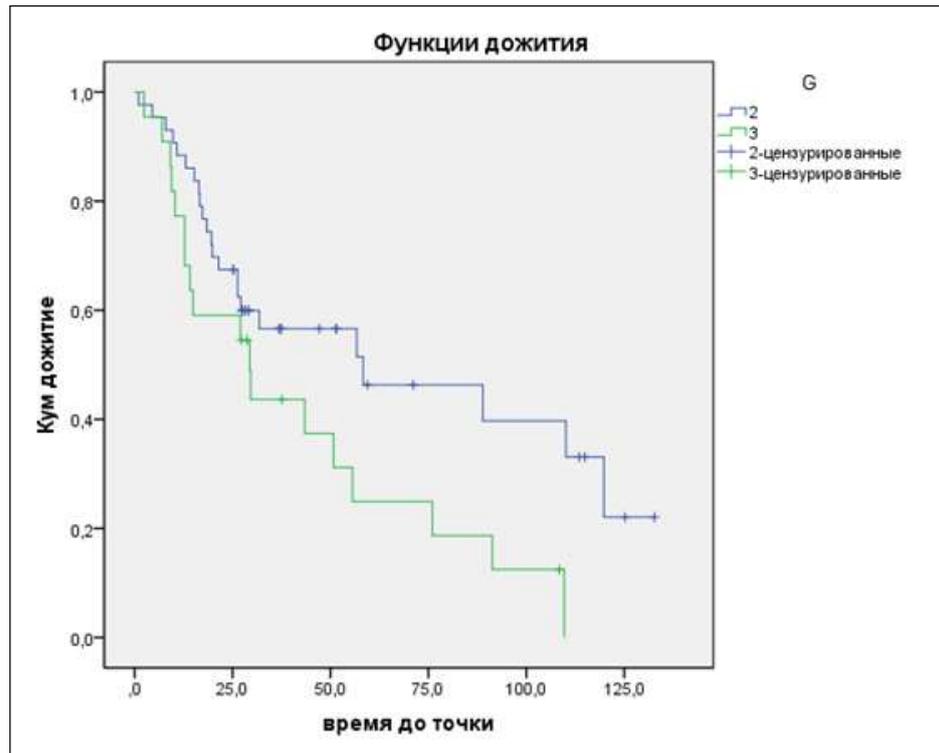


Рисунок 53 - График выживаемости всех пациентов, подвергнутых органосохранному лечению, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3 опухолевыми дифференцировками у пациентов (58,3 и 29,4 месяца соответственно). При этом статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 4,47$, $p = 0,035$.

С. Категория Т – глубина инвазии опухоли (Т2 в сравнении с Т3-Т4).

У 46 (70,8%) больных из 65, выявлена категория распространенности опухоли Т2, у 19 (29,2%) больных – категория Т3 – Т4.

При инвазии опухоли в пределах мышечной оболочки мочевого пузыря (категория Т2) на момент контрольного осмотра оказались живы 20 (43,5%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость составила 84,8%, SE 5,3%). Общая трехлетняя выживаемость – 56,2% (SE 7,7%). Общая пятилетняя

выживаемость – 31,9% (SE 9,4%). Медиана выживаемости составила 50,8 месяцев (SE 14,8 месяцев, 95% ДИ (21,6 – 79,9)).

При размере первичной опухоли T3 – T4 на момент контрольного обследования были живы 4 (21,1%) больных, при этом общая годовичная выживаемость была идентичной для группы с T2, и составила 84,2% (SE 8,4%). Общая трехлетняя выживаемость – 41,4% (SE 11,4%). Общая пятилетняя выживаемость – 41,4% (SE 11,4%). Медиана выживаемости составила 19,6 месяцев, со стандартной ошибкой (SE) равной 8,9 месяцев 95% ДИ (2,1 – 37,1).

На рисунке 68 представлен график кривых выживаемости при T2 и при T3-T4. Отмечена разница в медиане выживаемости (50,8 и 19,6 месяца соответственно), хотя статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,375$, $p = 0,54$ (рисунок 54).

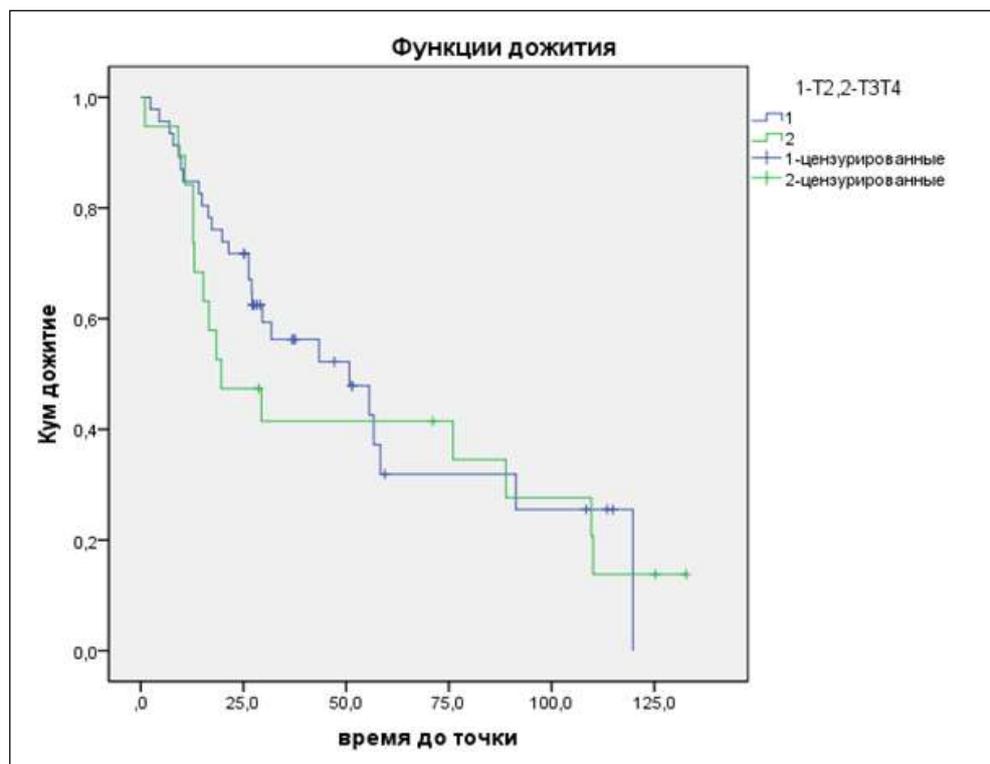


Рисунок 54 - График выживаемости всех пациентов, подвергнутых органосохранному лечению, в зависимости от категории T, по методу Каплан-Мейера.

Д. Поражение лимфоузлов

Из 65 больных подвергнутых органосохранному лечению, у 61 (93,8%) поражения лимфоузлов не было выявлено (N0), а у 4 (6,2%) больных отмечалось поражение лимфоузлов (N+). При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) на момент контроля живы 23 (37,7%) исследуемых, при этом общая годовичная выживаемость – 83,6% (SE 4,7%). Общая трехлетняя выживаемость составила 52,6% (SE 6,6%). Общая пятилетняя выживаемость была равна 37,8% (SE 7,4%). Медиана выживаемости составила 43,4 месяцев (SE 14,9 месяцев, 95% ДИ (14,2 – 72,6)).

При наличии поражения лимфоузлов (N+) жив 1 (25,0%) пациент, при этом общая годовичная выживаемость – 100,0%, SE 0%. Общая трехлетняя выживаемость – 75% (SE 21,7%). Общая пятилетняя выживаемость – 37,5% (SE 28,6%) (рисунок 55).

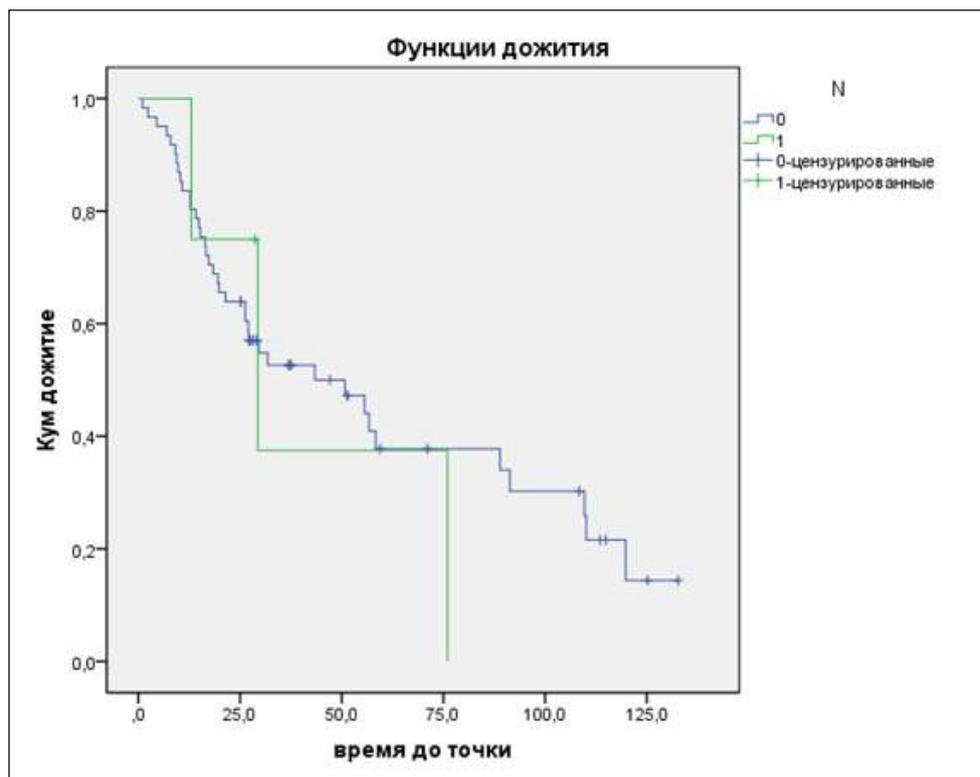


Рисунок 55 - График выживаемости всех пациентов, подвергнутых органосохранному лечению, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

Медиана выживаемости составила 29,4 месяцев (SE 12,5 месяцев, 95% ДИ (4,8 – 53,9)). На рисунке 56 показан график кривых выживаемости пациентов в зависимости от поражения лимфоузлов.

Как видно из графика, отмечалась разница в медиане выживаемости в зависимости от поражения лимфоузлов (43,4 и 29,4 месяца), но статистически разница не была достоверной, $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,67$.

Таким образом, органосохранное лечение в некоторых ситуациях назначается как альтернатива органоуносящему лечению, но оно должно сочетать в себе операцию, химио-лучевую терапию. Удаление всех видимых образований с комплексной терапией способствовало медиане выживаемости равной 43,4 месяца. Общая 1-годовая выживаемость была 84,6%, 3-х летняя – 51,9%, а 5-летняя – 38,1%. На отдаленные результаты лечения влияли такие факторы риска как возраст, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии и вовлечение в процесс лимфоузлов. В группах сравнения по каждому фактору наблюдалась существенная разница в медиане выживаемости, однако только по степени дифференцировки разница была статистически достоверной. Далее мы решили отследить влияет ли соблюдение протокола выбранного нами органосохранного мультимодального лечения на результаты терапии.

7.3. Результаты лечения пациентов, получивших органосохранное мультимодальное лечение по протоколу

7.3.1. Клиническая характеристика и непосредственные результаты лечения

Из 65 цензурированных пациентов с миРМП, которые были подвергнуты органосохранной терапии, 32 проведена мультимодальная терапия, включающая в себя 2-4 курса полихимиотерапии и дистанционную лучевую терапию. Схема лечения указана на рисунке 56.

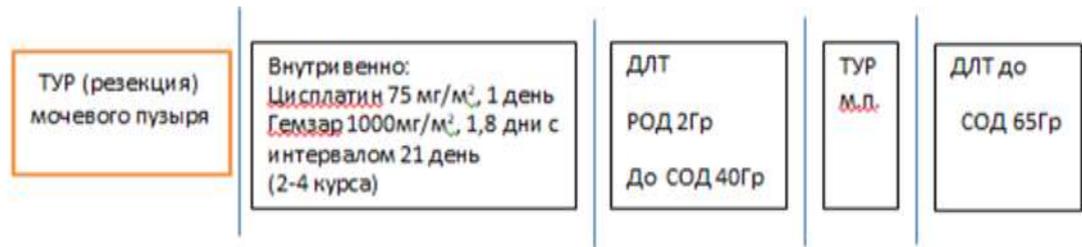


Рисунок 56 - Схема лечения больных миРМП, подвергнутых органосохранному лечению по протоколу (мультимодальная терапия)

После установления мышечной инвазии опухоли ($\geq T2$) на основании ТУР (или открытой резекции мочевого пузыря), пациентам в качестве очередного этапа назначалась полихимиотерапия. Всего было проведено 80 курсов химиотерапии, среднее количество курсов на одного пациента – 2,5, при этом 2 курса получили 65,6% (21 пациент), 3 курса – 18,8% (6 пациентов), 4 курса – 15,6% (5 пациентов).

Применяющаяся схема химиотерапии имеет небольшое количество побочных эффектов и удовлетворительно переносится пациентами. Всего у 9 пациентов (28%) наблюдались не столь выраженные гематологические осложнения в виде лейкопении (15,6%) и анемии (12,5%). У 1 пациента с лейкопенией, получившего 4 курса, потребовалась коррекция, после которой количество лейкоцитов восстановилось до нормы. Других гематологических осложнений не наблюдалось.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты легкой степени тяжести, отмечались у 20 (62,5%) из 32 больных. Эти проявления, по всей вероятности, связаны с использованием цисплатина обладающего высоким эметогенным потенциалом.

Таким образом, токсические проявления химиотерапии были незначительны, что не приводило к увеличению перерыва между курсами химиотерапии.

Следующий этап включал в себя назначение дистанционной лучевой терапии до СОД 40 Грей, как указано на схеме (рисунок 57). На фоне проводимой лучевой терапии наблюдались дизурические проявления у 11 (34,4%) пациентов, у 2 потребовалось установить цистофикс, который в последствии удален после проведения ТУР-реканализации в виду признаков инфравезикальной обструкции за счет сопутствующей ДППЖ. У всех пациентов с дизурией потребовалось назначения коррегирующей лекарственной терапии (антибиотики/уросептики, спазмолитики, альфа-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты). У 5 пациентов (15,6%) пациентов отмечались гастроинтестинальные реакции в виде тошноты, диареи. Данные осложнения были преходящими, не столь выраженными и купировались медикаментозно. В среднем степень лучевых реакций не превышала 1,4 балла по шкале RTOG.

Эффективность лечения нами оценивалась однократно, после 1-го этапа лучевой терапии (40Гр). Для оценки эффективности проведенной терапии мы проводили контрольную УЗИ, МРТ малого таза и ТУР мочевого пузыря. На основании проведенных обследований получены следующие результаты: регрессия опухолевого процесса наблюдалась у – 23 (71,9%), стабилизация – 9 (28,1%) (таблица 25).

Таблица 25 - Непосредственная эффективность мультимодальной терапии у больных миРМП, получивших органосохранное лечение

Эффективность лечения	Частота, n	Процент, %
Регрессия	23	71,9
Стабилизация	9	28,1
Без эффекта	-	-
Всего	32	100,0

Хотелось бы отметить, что в данной ситуации довольно сложно оценить эффективность проведенного лечения, когда видимый на глаз очаг опухоли

удален. В данной ситуации, мы считаем, методика оценки в большинстве является субъективной, так как МРТ-диагностам трудно бывает дифференцировать остаточный рак от фиброзных и воспалительных изменений после проведенного лечения при утолщении стенки мочевого пузыря. Если пациенту проводится ТУР мочевого пузыря, то контрольное исследование ориентировано на определении наличия или отсутствия дополнительного образования в мочевом пузыре, равномерность толщины стенки, контуров ее, состояния регионарных лимфоузлов. Если выполнялась резекция мочевого пузыря, удалялись и ипсилатеральные л/узлы. В данной ситуации ориентир был такой же как и для ТУР – состояние толщины стенки, отсутствие дополнительных образований в мочевом пузыре. Решающим значением был контрольный ТУР в зоне предыдущей операции, в подозрительных местах. Таким образом, при отсутствии каких-либо изменений на МРТ выставлялось заключение о регрессии процесса, при наличии сомнений (например, утолщение стенки мочевого пузыря, сомнительной лимфаденопатии и т.д.) – выдавалось заключение о стабилизации процесса.

Как показано в таблице 25, пациентов с отсутствием эффекта лечения не было, т.к. согласно протоколу, при наличии выявления остаточного образования пациенты из исследования исключались (таких пациентов в данной группе было двое). Стабилизация считалась при наличии утолщения стенки мочевого пузыря, при отсутствии регресса со стороны умеренно увеличенных лимфоузлов и т.д. Регрессия расценена когда не было признаков возможной остаточной опухоли мочевого пузыря.

Таким образом, проведение мультимодальной химиолучевой терапии позволило добиться объективной эффективности равной 71,9%. В целом в данную группу вошли те пациенты, у которых удалось добиться клинической эффективности лечения. Далее эти пациенты прошли второй этап лучевой терапии до СОД 64 Гр.

7.3.2. Клиническое значение белков апоптоза p53, bcl-2, белка пролиферации Ki67 при миРМП и оценка отдаленных результатов лечения в зависимости от уровня экспрессии онкомаркеров

Для выбора оптимальной тактики лечения и определения прогноза уротелиального миРМП используется типирование его по системе TNM, степени дифференцировки опухоли – G, а также используется выявление ряда свойств опухоли, позволяющих прогнозировать ее развитие и эффективность лечения. Сама по себе мышечная инвазия уротелиальной карциномы относится к прогностически агрессивному, неблагоприятному по течению виду злокачественной опухоли. В нашей работе мы решили определить прогностическую значимость некоторых видов иммуногистохимических маркеров при миРМП в группе органосохранного лечения, кому была выбрана тактика мультимодальной терапии. На рисунке 57 показана уротелиальная карцинома мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой.

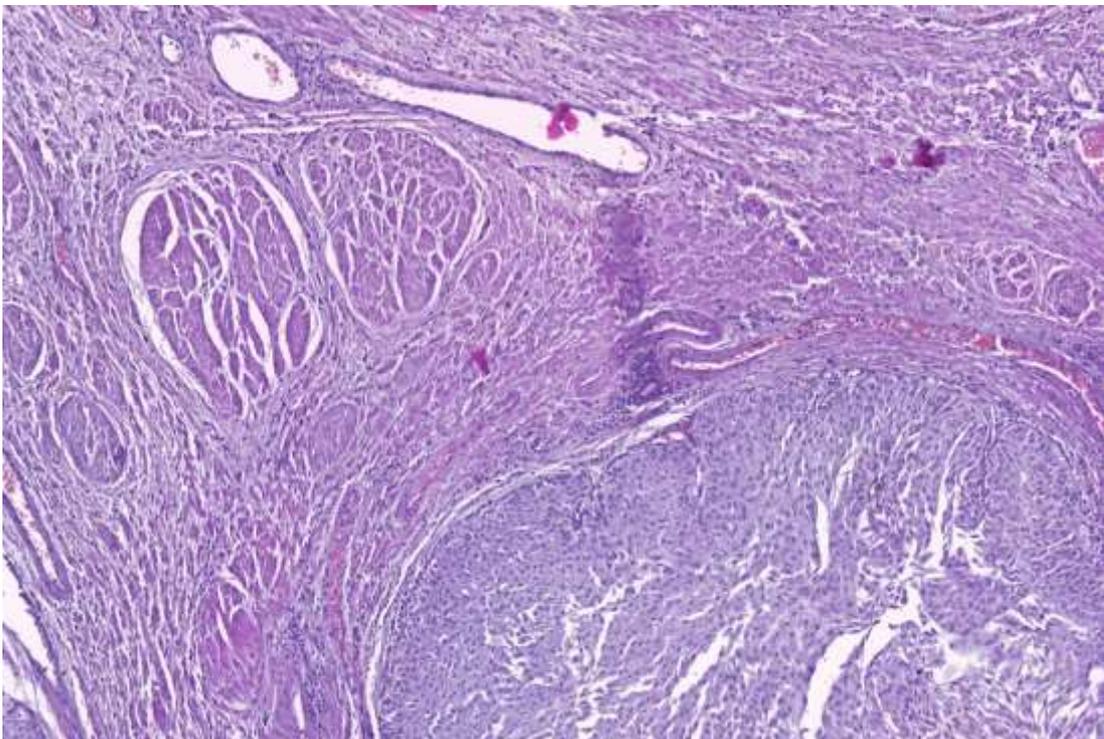


Рисунок 57. Уротелиальная карцинома мочевого пузыря, инвазия в мышечный слой. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. 100

Уровни экспрессии иммуногистохимических маркеров определены в тканях опухоли у 32 пациентов с миРМП, которые были подвергнуты мультимодальной органосохранной терапии. Характеристика соотношений экспрессии ИГХ маркеров со степенью злокачественности и с Т-стадией представлен в таблице - 26.

Таблица 26 - Соотношение экспрессии иммуногистохимических маркеров с Т-стадией и степенью злокачественности опухоли.

	Количество, n (%)	Соотношение экспрессии маркера с глубиной инвазии опухоли		Соотношение экспрессии маркера со степенью дифференцировки	
		Категория T2	Категория T3 - T4	G2	G3
1	2	3	4	5	6
Уровень Ki67					
Более 14%	16 (50%)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	13 (81,2%)	3 (18,8%)
14% и менее	16 (50%)	15 (93,7%)	1 (6,3%)	11 (68,7%)	5 (31,3%)
Экспрессия p53					
Более 5%	21 (65,6%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)
Менее 5%	11 (34,4%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Экспрессия BCL2					
10% и более	4 (12,5%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)
Менее 10%	28 (87,5%)	23 (82,1%)	5 (17,9%)	22 (78,6%)	6 (21,4%)
коэкспрессия					
2 любых маркера +	14 (43,8%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	11 (78,6%)	3 (21,4%)
Все 3 маркера +	2 (6,3%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0

При оценке отдаленных результатов лечения пациентов получивших мультимодальную терапию с соблюдением протокола, в зависимости от уровня экспрессии опухолевых маркеров выявили следующие особенности на момент контрольного исследования, отображенные в таблице 27.

Таблица 27 - Отдаленные результаты в зависимости от уровня экспрессии опухолевых маркеров.

Опухолевые маркеры	Уровень маркеров	Выживаемость общая, %	Медиана выживания, месяцы	ОР смерти	95% ДИ	p
Ki67	>14%	20,0	26,3	4,53	1,57 – 13,05	0,01
	<14%	82,4	-			
p53	>5%	38,1	31,8	3,41	0,93 – 12,46	0,01
	<5%	81,8	109,7			
bcl-2	>10%	0	21,4	2,26	1,29 – 3,98	0,07
	<10%	60,7	88,9			
Маркер	+	39,1	43,4	5,48	0,84 – 35,78	0,01
	-	88,9	-			
2 из 3 маркеров положительны	+	21,4	31,8	7,07	1,09 – 45,79	0,01
3 из 3 маркеров положительный	+	0	3,0	7,2	1,03 – 50,55	0,05

При иммуногистохимическом исследовании маркеров пролиферации – Ki67, белков апоптоза P53, BCL2 установлены следующие данные.

Пациенты с уровнем Ki67 более 14% (рисунок 58), имели статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение общей выживаемости до 20,0%, медиана выживаемости в этой подгруппе была 26,3 месяцев, относительный риск смерти в 4,53 раза выше по сравнению с группой пациентов, где значение Ki67 менее 14% (рисунок 59). У данной группы пациентов общая выживаемость составила 82,4% и медиана выживаемости еще не достигнута (на момент сбора информации).

При позитивной реакции P53 (рисунок 60) нами установлен статистически достоверный ($p < 0,01$) низкий уровень общей выживаемости – 38,1%. У этой группы пациентов медиана выживаемости составила 31,8 месяцев, риск смерти в 3,41 раза выше по сравнению с группой пациентов, где установлена негативная реакция с антигенами к P53 (рисунок 61), там общая выживаемость 81,8%, медиана выживаемости 109,7 месяцев.

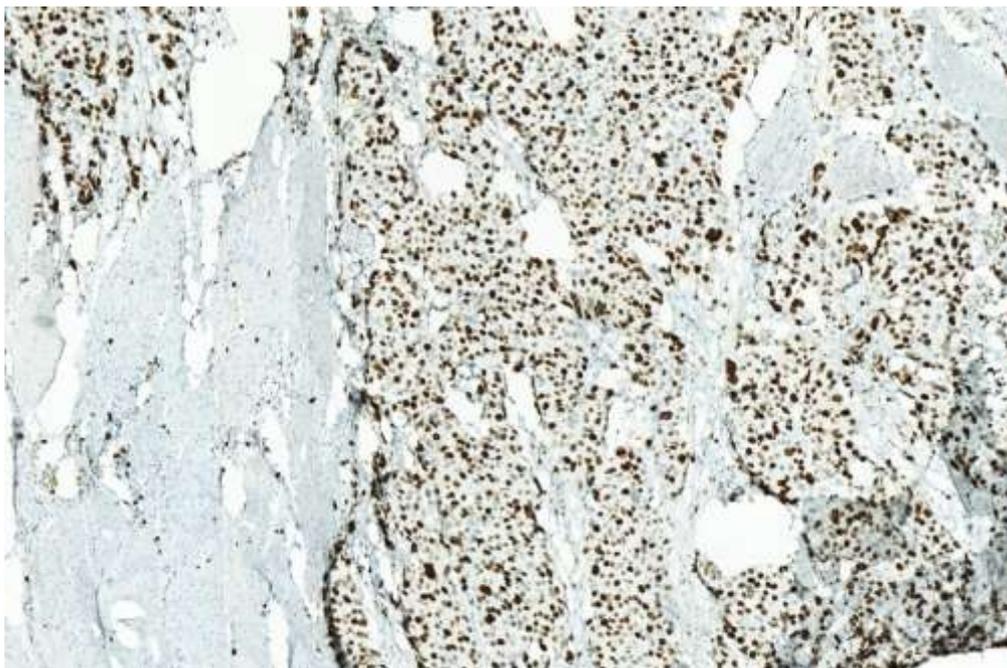


Рисунок 58. Мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома, ядерное окрашивание с антителами к Ki67 (высокий индекс пролиферативной активности, 80%). Иммунопероксидазный метод, ув. 100

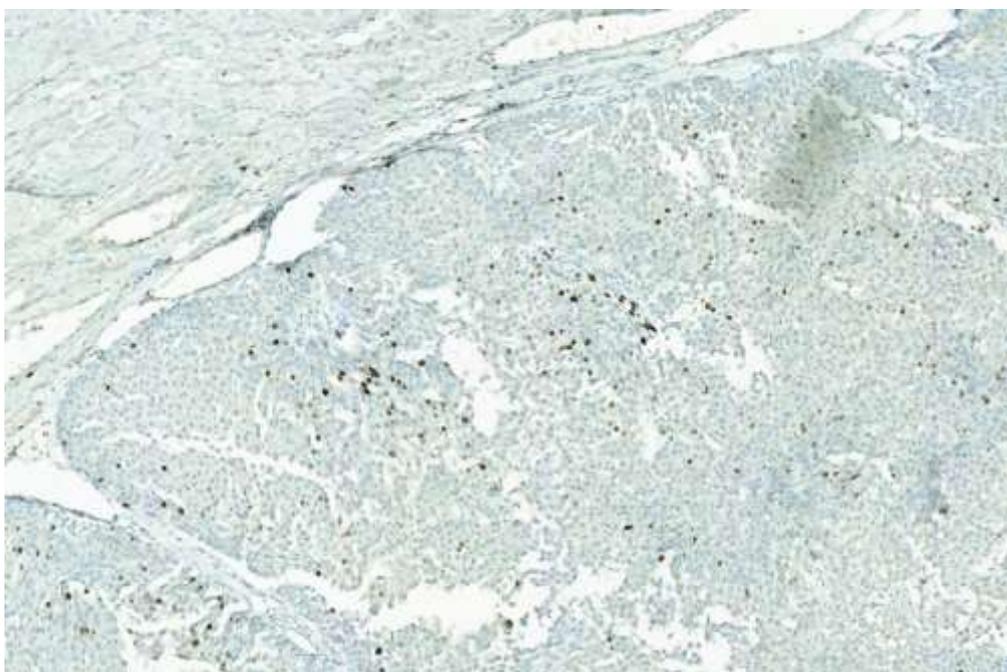


Рисунок 59. Мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома, ядерное окрашивание с антителами к Ki67 (низкий индекс пролиферативной активности, 3%), иммунопероксидазный метод, ув.100

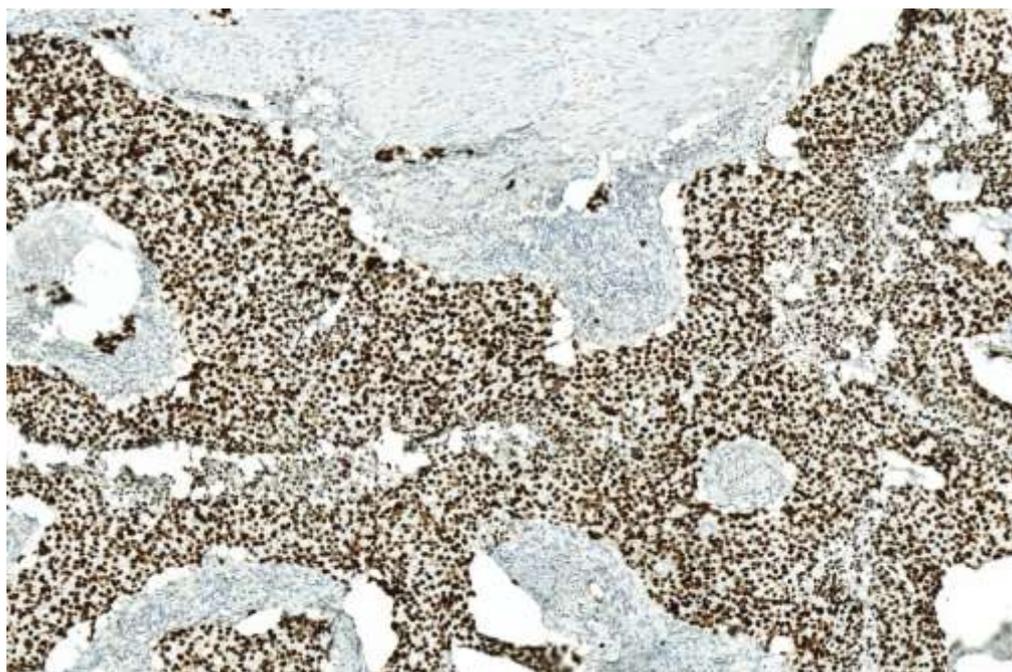


Рисунок 60. Уротелиальная карцинома, мышечная инвазия; ядерная экспрессия с антителами к p53 (высокий уровень экспрессии, 100%): иммунопероксидазный метод, ув. 100



Рисунок 61. Уротелиальная карцинома ядерная экспрессия с антителами к p53 (низкий уровень экспрессии): иммунопероксидазный метод, ув. 100

При анализе полученных результатов ИГХ реакции с антителами к BCL2 обнаружены следующие результаты. Так при BCL2 >10% выживших пациентов к моменту сбора статистических данных не было. В этой подгруппе медиана выживаемости составила 21,4 месяцев, а относительный риск смерти в 2,26 раза больше, чем при экспрессии BCL2 менее 10% (рисунок 62), но данные оказались статистически не достоверными ($p=0,07$). При экспрессии BCL2 < 10% общая выживаемость составила 60,7%, медиана выживаемости у них равнялась 88,9 месяцев.

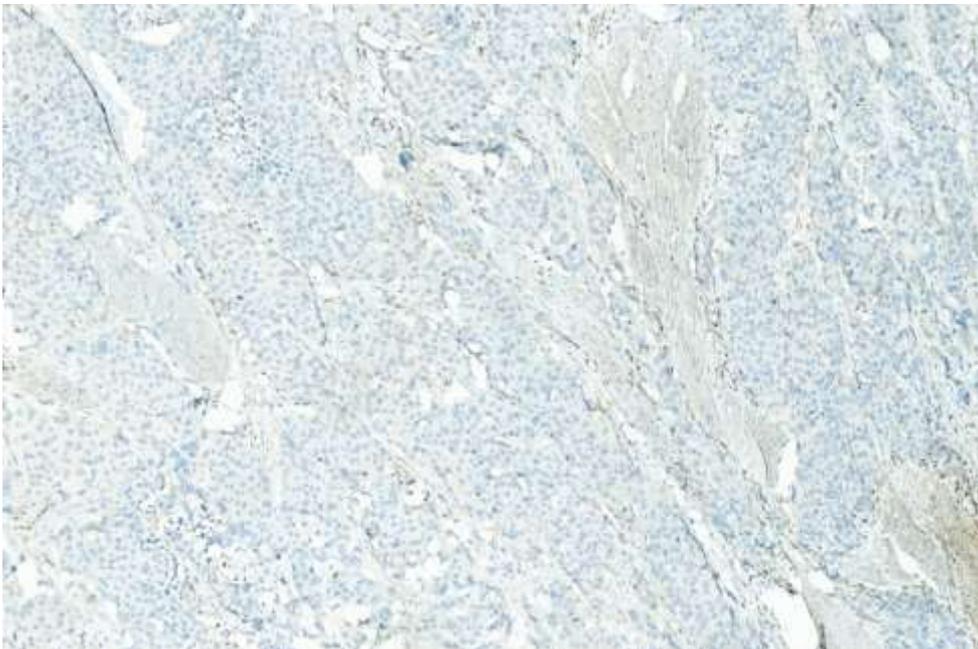


Рисунок 62. Уротелиальная карцинома, цитоплазматическое окрашивание с антителами к BCL2 (негативное); иммунопероксидазный метод, ув. 100

Таким образом, наблюдается прямая зависимость от уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров и выживаемости больных. Выбранный нами порог экспрессии иммуногистохимических онкомаркеров коррелировал с уровнем общей выживаемости больных.

Определялась корреляционная зависимость интенсивности экспрессии белков Ki67, P53, BCL2 между собой. Установлена прямая корреляционная

зависимость между Ki67 и P53 с коэффициентом корреляции 0,46. В группах с высоким значением Ki67, значения P53 были также высокими. Прямой корреляции исследуемых белков с BCL2 установлено не было.

Мы решили рассмотреть варианты влияния на отдаленные результаты наличие или отсутствие экспрессии маркеров. При рассмотрении случаев с наличием факта увеличенного уровня любого рассматриваемого маркера, общая выживаемость составила 39,1%, медиана выживания равнялась 43,4 месяцам, риск смерти выше в 5,48 раз, по сравнению с подгруппой, где не было увеличения маркеров, $p = 0,01$. При рассмотрении случаев с отсутствием увеличения уровня маркера, общая выживаемость – 88,9%, при этом медиана выживания еще не была достигнута (рисунок 63).

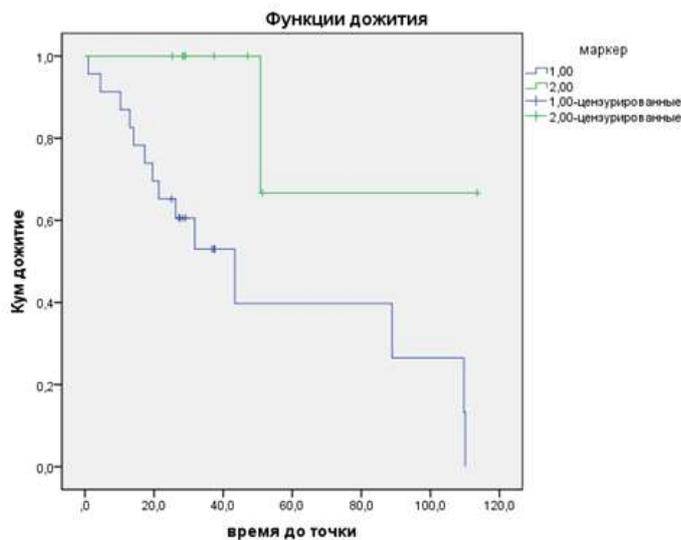


Рисунок 63 - Выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии маркеров

При рассмотрении случаев с наличием увеличенного двух маркеров, общая выживаемость – 21,4%, медиана выживания составила 31,8 месяцев, а относительный риск смерти выше в 7,07 раз, по сравнению с теми, у кого был отрицательный маркер, $p = 0,01$. При коэкспрессии трех маркеров, выживших

пациентов не было, медиана выживания составила 3,0 месяца, риск смерти выше в 7,2 раза, $p = 0,05$ (таблица 27).

Таким образом, иммуногистохимическое определение маркеров Ki67, bcl-2 и p53 в опухолевой ткани при миРМП позволило выявить значимые факторы прогноза. Наблюдается прямая зависимость от уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров и выживаемости больных. Прогноз выживаемости при Ki67- и p53-отрицательных опухолях достоверно лучше. Коэкспрессия двух и трех положительных маркеров значительно ухудшает прогноз, увеличивая риск смертельного исхода более чем в 7 раз.

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что иммуногистохимическая экспрессия Ki67 и p53 имеет признаки независимых факторов прогноза выживаемости больных с миРМП и предсказания ответа на проводимую химиотерапию, а также химиолучевую терапию, что может повлиять на выбор тактики лечения.

7.3.3 Отдаленные результаты лечения

Среднее время наблюдения за данной группой пациентов составило $37,2 \pm 5,2$ месяцев. Медиана наблюдения – 48 месяцев. Максимальный срок наблюдения составил 114 месяцев, а минимальный – 3,0 месяцев. На рисунке 64 указан график выживаемости пациентов, прошедших органосохранную мультимодальную терапию.

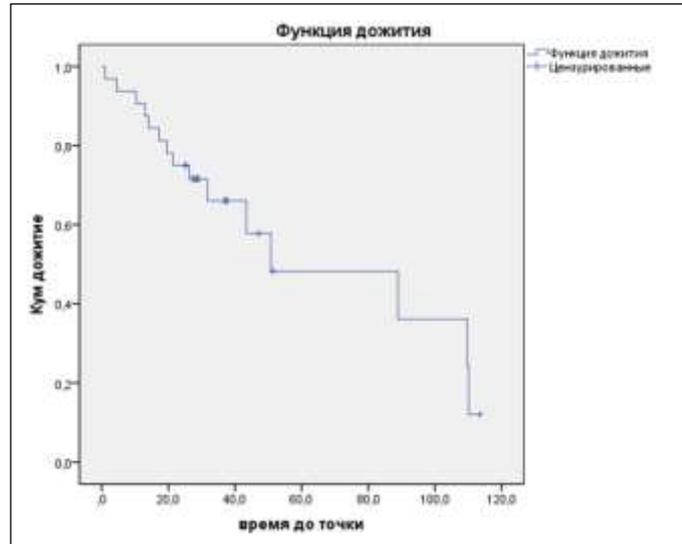


Рисунок 64 - График выживаемости пациентов, прошедших органосохранную мультимодальную терапию, по методу Каплан-Мейера.

На момент сбора информации живы 17 больных (53,1%). Медиана выживаемости составила 50,8 месяцев, SE 26,8 месяцев, 95% ДИ (0 – 103,3).

При этом общая годовичная выживаемость – 90,6%, SE 5,2%. Общая трехлетняя выживаемость – 66,1%, SE 9,1%. Общая пятилетняя выживаемость – 48,2%, SE 12,8%. В таблице 28 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена органосохранная мультимодальная терапия.

Таблица 28 - Отдаленные результаты лечения пациентов, которым проведено органосохранное лечение с мультимодальной терапией (n=32), в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиана выживания (мес.)	SE	95% ДИ	Хи – квадрат	p (Log-rank test)
Все		32	100	17	53,1			–	-	-
Лет	>65	14	43,8	6	42,9	50,8	33,7	0,0 –	0,06	0,809

								116,8		
	≤ 65	18	56,2	11	61,1	43,4	27,3	0,0 – 96,9		
Степень G	G2	24	75,0	14	58,3	88,9	50,9	0,0 – 188,6	0,49	0,481
	G3	8	25,0	3	37,5	43,4	16,7	10,6 – 76,2		
T	T2	25	78,1	16	64,0	50,8	22,2	10,7 – 97,7	0,587	0,444
	T3-T4	7	21,9	1	14,3	88,9	72,5	0,0 – 231,1		
N	N0	30	93,8	16	53,3			0,0 –	0,673	0,412
	N+	2	6,2	1	50,0	13,0	-	-		

7.3.4 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов.

А. Фактор возраста

Из отслеженных 32 больных, которым проведена органосохранная мультимодальная терапия, 18 (56,2%) больных были в возрасте моложе и равном 65 лет, 14 (43,8%) больных – старше 65 лет.

В возрасте до 65 лет, на момент обследования, живы 11 (61,1%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 94,4%, SE 5,4%. Общая трехлетняя выживаемость – 71,3%, SE 10,9%. Общая пятилетняя выживаемость – 47,5%, SE 20,7%. Медиана выживаемости составила 43,4 месяцев, SE 27,3 месяцев, 95% ДИ (0,0 – 96,9) (рисунок 65).

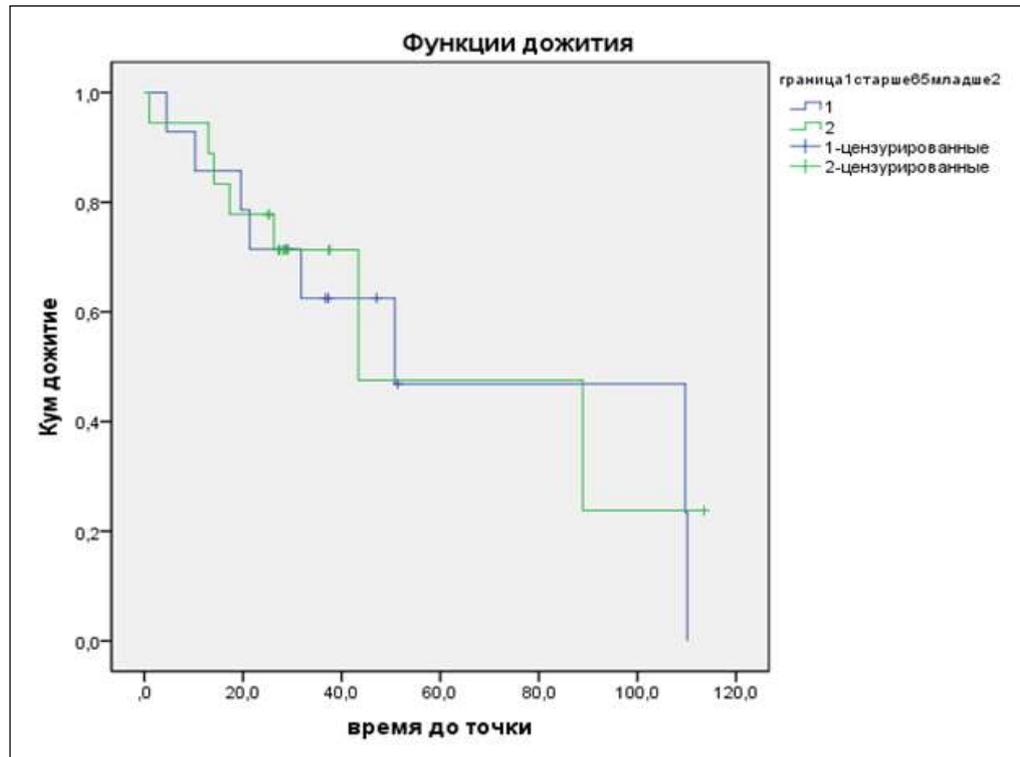


Рисунок 65 - График выживаемости пациентов, прошедших органосохранную мультимодальную терапию, в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрасте старше 65 лет на момент контрольной оценки 6 пациентов были живы (42,9%), общая годовичная выживаемость в данной группе составила 85,7%, SE 9,4%. Общая трехлетняя выживаемость – 62,5%, SE 13,5, а общая пятилетняя выживаемость 46,9%, SE 16,9. Медиана выживаемости составила 50,8 месяцев (SE 33,7 месяцев), при 95% ДИ (0,0 – 116,8).

Судя по проведенному анализу в данной группе, выявлена существенная разница в медиане выживаемости между лицами старше и моложе 65 лет (50,8 и 43,4 месяца соответственно), т.е. в пользу старшей возрастной группы. Но если смотреть общую выживаемость, то незначительный перевес был в сторону лиц в возрасте моложе и равном 65 годам. При этом разница оказалась статистически не достоверной, $\chi^2 = 0,058$, $p = 0,809$.

В. Степень дифференцировки опухоли

Из 32 пациентов с мультимодальной органосохранной терапией у 24 (75,0%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 8 (25,0%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3).

При G2 были живы на момент контрольного обследования 14 (58,3%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость – 91,7%, SE 5,6%. Общая трехлетняя выживаемость – 62,5%, SE 11,2%. Общая пятилетняя выживаемость составила 62,5%, SE 11,2%. Медиана выживаемости в данной группе пациентов составила 88,9 месяцев, SE - 50,9 месяцев, 95% ДИ (0,0 – 188,6).

При G3 были живы 3 (37,5%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила 87,5%, а стандартная ошибка (SE) 11,7%. Общая трехлетняя выживаемость составила 75,0%, при SE 15,3%.

В целом общая пятилетняя выживаемость была равна 25,0%, SE 21,0%. Медиана выживаемости составила 43,4 месяцев, SE 16,7 месяцев с 95% ДИ (10,6 – 76,2).

Отмечается существенная разница в медиане выживаемости между G2 и G3 (88,9 и 43,4 месяца соответственно), но статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,496$, $p = 0,481$ (рисунок 66).

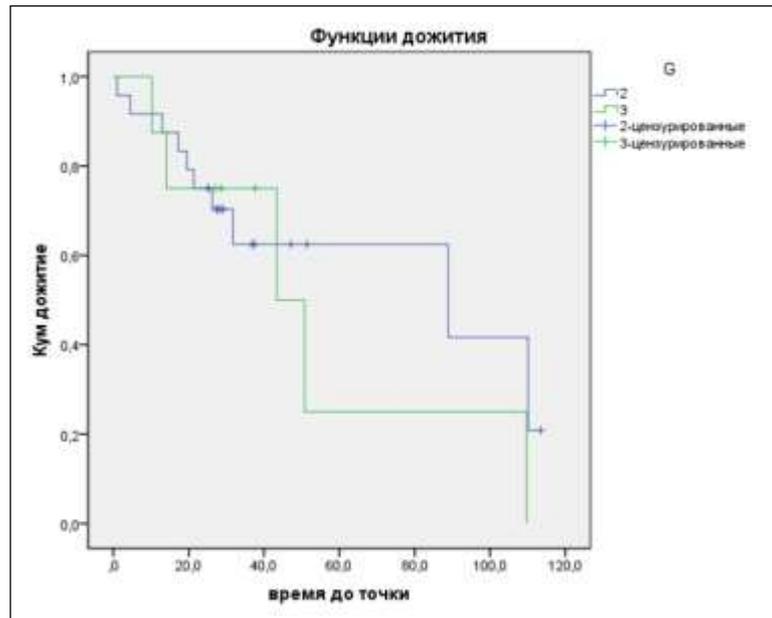


Рисунок 66 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную органосохранную терапию, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

С. Глубина инвазии опухоли (Категория Т2 в сравнении с Т3-Т4).

Из 32 больных с мультимодальным лечением, у 25 (78,1%) больных выявлена категория распространенности опухоли Т2, у 7 (21,9%) больных - категория Т3 - Т4.

При Т2 живы 16 (64,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 92,0%, SE 5,4%. Общая трехлетняя выживаемость – 68,0%, SE 10,6%. Общая пятилетняя выживаемость – 36,3%, SE 17,8%. Медиана выживаемости составила 50,8 месяцев, стандартная ошибка 10,6 месяца, 95% ДИ (29,9-71,7).

При Т3 - Т4 были живы 1 (14,3%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 85,7%, SE 13,2%. Общая трехлетняя выживаемость была равна 57,1%, SE 18,7%. Общая пятилетняя выживаемость составила 57,1%, SE 18,7%. Медиана выживаемости составила 88,9 месяцев. SE 72,5 месяцев 95% ДИ (0,0 – 231,0) (рисунок 67).

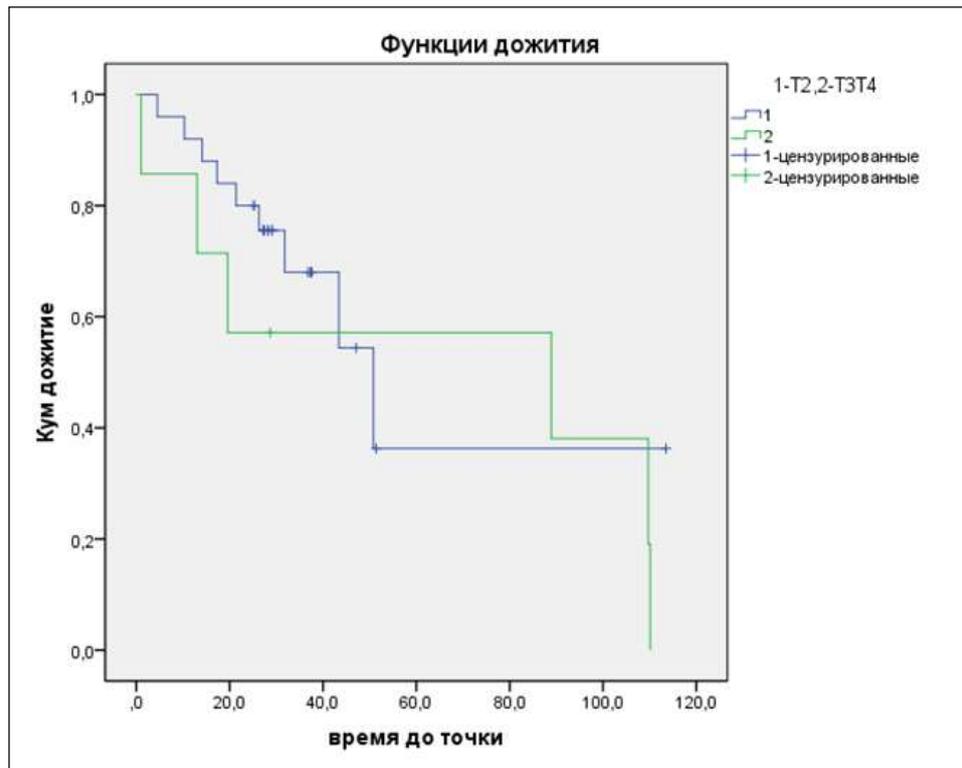


Рисунок 67- График выживаемости пациентов, прошедших органосохранную мультимодальную терапию, в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейеру.

Судя по кривым графика видна разница в медиане выживаемости, в группе пациентов с Т2 она равна 50,8, а в группе пациентов с Т3-Т4 медиана выживаемости составила 88,9 месяцев. Статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,587$, $p = 0,444$.

Д. Поражение лимфоузлов.

Из 32 больных отобранных в группу мультимодальной терапии у 30 (93,8%) не было обнаружено поражения лимфоузлов (N0).

Из данной группы пациентов без поражения регионарных лимфатических узлов (N0) были живы 16 (53,3%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость была равна 90,0%, SE 5,5%.

Общая трехлетняя выживаемость составила 67,4%, SE 9,3%. Общая пятилетняя выживаемость были ниже и равна 49,1%, SE 13,0%. Медиана выживаемости составила 50,8 месяцев, при стандартной ошибке среднего значения (SE) 26,8 месяцев, 95% ДИ (0,0 – 103,3) (рисунок 68).

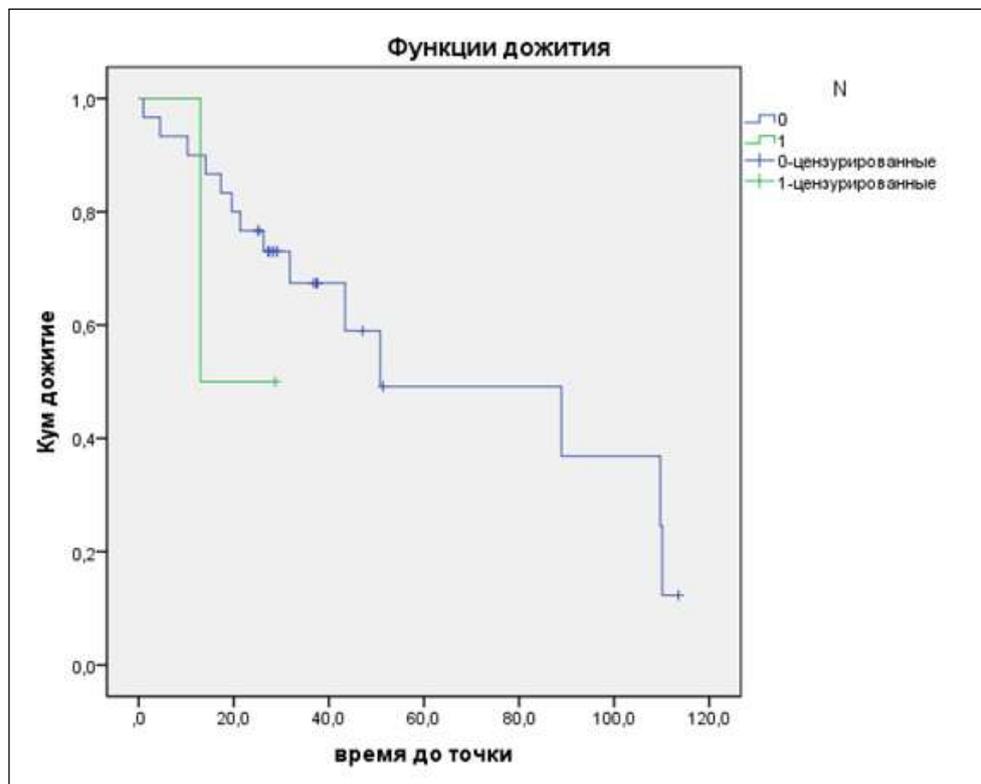


Рисунок 68 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную органосохранную терапию, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

В данной группе пациентов только у 2 (6,2%) обнаружено поражение лимфоузлов, при этом годовичная выживаемость оказалась 100%, а 3- и 5-летняя выживаемость 50% при стандартной ошибке 35,4%. В этой группе медиана выживаемости составила 13 месяцев, а ввиду малой выборки стандартная ошибка и 95 % ДИ не были определены. Статистически разница при сравнении средних величин оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,673$, $p = 0,412$.

Таким образом, отдаленные результаты лечения в группе пациентов с мультимодальной терапией, где был соблюден протокол, показало медиану выживаемости в 50,8 месяцев. Факторы риска играли определенную роль во влиянии на отдаленные результаты лечения. К примеру, наблюдалась разница в медиане выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли, где при умеренной степени (G2) она была почти в два раза больше, чем при низкодифференцированных опухолях (G3). Но при глубине инвазии опухоли T2, несмотря на больший процент выживших пациентов к моменту сбора информации, медиана выживаемости оказалась лучше в группе пациентов с T3-4 опухолями. При анализе данной ситуации выяснено, что только один пациент жив в данной группе, т.е. причиной является или малая выборка пациентов, или имело место погрешность в стадировании данного случая. Тем не менее, в сравниваемых подгруппах по факторам риска, статистически достоверных данных не было получено.

7.4 Результаты лечения пациентов, которым проведена комплексная терапия (не соблюден протокол мультимодального лечения)

7.4.1 Общая характеристика и непосредственные результаты лечения

Из 65 больных с миРМП, которые были подвергнуты органосохранному лечению, у 33 (50,8%) из них был нарушен протокол лечения. Средний возраст пациентов в данной группе составил 59,1 год (от 42 до 79 лет). В 24 случаях проведен ТУР мочевого пузыря, в 9 случаях – открытая резекция с ипсилатеральной лимфодиссекцией. У всех пациентов диагностирована уротелиальная карцинома с мышечной инвазией опухоли. При этом, у 19 больных выявлена умеренно-дифференцированная карцинома (G2), у 14 – низкодифференцированная (G3). В 2 случаях наблюдалось поражение лимфоузлов опухолевым процессом. На фоне патоморфологического заключения у 20 пациентов (60,6%) выявлено поражение мышечной оболочки (T2), у 9 (27,3%) –

околопузырная клетчатка (Т3), и у 4 (12,1%) – Т4 (прорастание в предстательную железу - 2, брюшину – 2).

Основная причина, по которой пациенты не вошли в группу мультимодальной терапии – был нарушен протокол лечения: не соблюдались сроки между курсами химиотерапии, не проведена лучевая терапия в полном объеме. Всего пациенты получили 71 курс химиотерапии, в среднем каждый пациент получил 2,1 курса химиотерапии, минимально – 2 курса, максимально 3 курса. 45,4% (15 пациентов) получили только 1 этап лучевой терапии). В целом непосредственные результаты полученной терапии не отличались и были сопоставимы с подгруппой, где был соблюден протокол лечения. Количество осложнений и степень их выраженности также сильно не отличались от предыдущей группы.

В этой подгруппе частота и степень побочных эффектов были ниже, чем в подгруппе, где соблюден протокол лечения. Только у 7 пациентов (21,2%) были гематологические проявления в виде лейкопении и у 5 (15,1%) пациентов – анемии. Данные изменения не требовали коррекции. Гастроинтестинальные осложнения химиолучевой терапии проявились легкой эметогенной токсичностью в 42,4% (14 пациентов), разрешившиеся медикаментозно. Количество осложнений и степень их выраженности сильно не отличались от предыдущей группы.

Эффективность лечения оценена однократно, после 1-го этапа лучевой терапии (40Гр). Для оценки эффективности проведенной терапии мы использовали контрольную УЗИ, МРТ малого таза и ТУР мочевого пузыря. На основании проведенных обследований мы наблюдали регрессию процесса у 17 (51,5%), стабилизацию – у 16 (48,5%) (таблица 29).

Таблица 29 - Непосредственная эффективность комплексной терапии у больных миРМП, получивших органосохранное лечение (не соблюден протокол мультимодальной терапии)

Эффективность лечения	Частота, n	Процент, %
Регрессия	17	51,5
Стабилизация	16	48,5
Без эффекта	-	-
Всего	33	100,0

Оценка эффективности лечения была аналогичной той, которая проводилась при мультимодальной терапии с сохранением протокола лечения. В целом непосредственные результаты полученной терапии имели небольшие отличия с подгруппой, где был соблюден протокол лечения. Так частота объективного ответа в данной подгруппе была ниже на 20,4% и составила 51,5%. Почти в половине случаев (48,5%) удалось добиться стабилизации процесса.

7.4.2. Отдаленные результаты лечения

Среднее время наблюдения за данной группой пациентов составило $42,7 \pm 6,5$ месяцев. Медиана наблюдения – 52 месяца. Максимальный срок наблюдения составил 132,7, а минимальный – 3,4 месяцев (рисунок 1). На момент сбора информации живы 7 больных (21,2%). График выживаемости пациентов получивших мультимодальную терапию с нарушением протокола показана на рисунке 69.

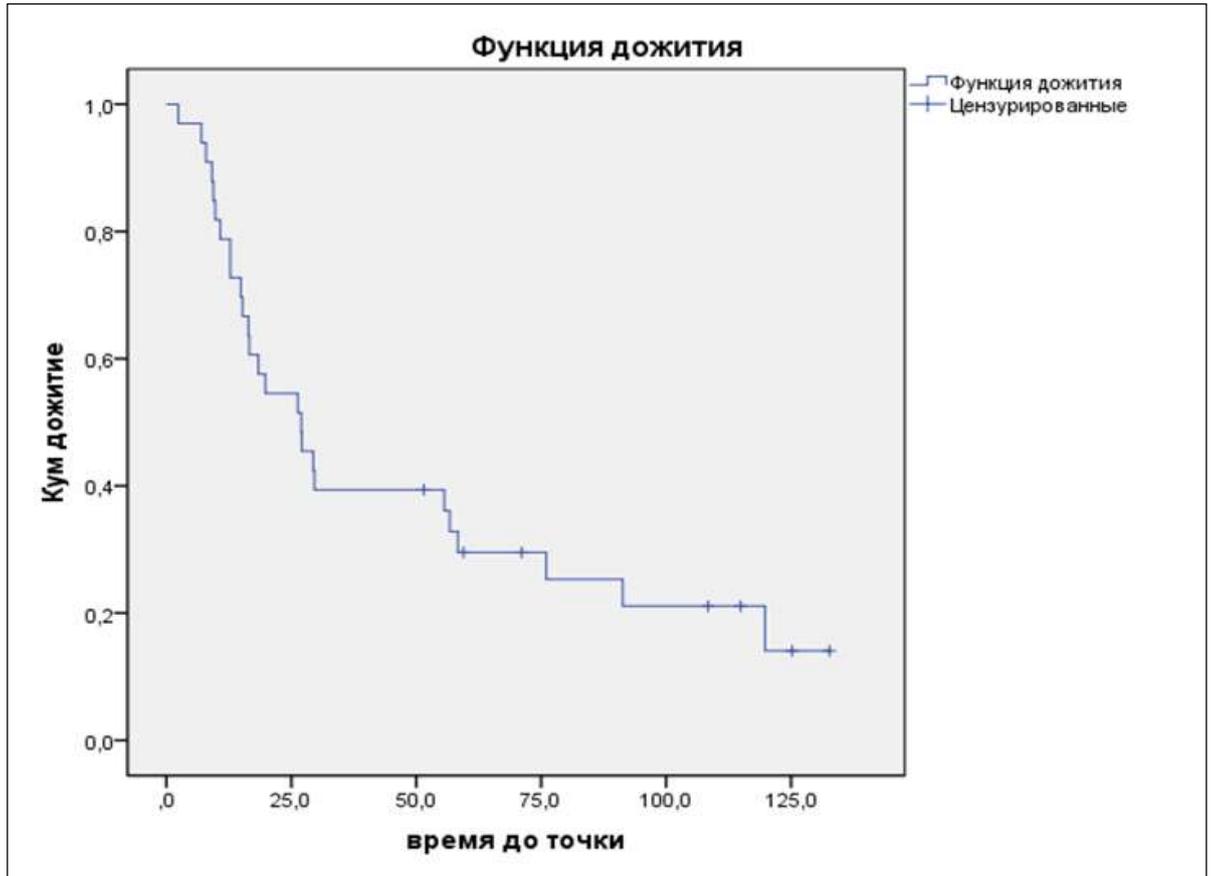


Рисунок 69 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную терапию с нарушением протокола, по методу Каплан-Мейера.

Общая годовичная выживаемость у этой группы пациентов составила 78,8%, SE 7,1%; трехлетняя выживаемость составила 39,4%, при SE 8,5%; а общая пятилетняя выживаемость составила 29,5% при SE 8,1%. Медиана выживаемости в данной группе составила 27 месяцев, SE 6,3 месяца при ДИ 14,6-39,3 месяца.

В таблице 30 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена органосохранная комбинированная терапия (с нарушением протокола лечения).

Таблица 30 - Пациенты, которым проведена комплексная терапия (нарушение протокола), n=33

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)		Живы		Медиана выживаемости (мес.)	SE	95% ДИ	Хи - квадрат	P (Log-rank test)
Все		33	100	7	21,2			14,6 –	-	-
Лет	>65	6	18,2	2	33,3	27,1	26,6	0,0 – 79,2		0,526
	≤ 65	27	81,8	5	18,5	26,3	7,4	11,7 – 40,9		
Степень G	G2	19	57,6	6	31,6	27,1	25,7	0,0 – 77,5	2,652	0,103
	G3	14	42,4	1	7,1	14,9	13,3	0,0 – 40,9		
T	T2	21	63,6	4	19,0	27,1	2,5	22,2 – 32,0	0,027	0,869
	T3-T4	12	36,4	3	25,0	16,6	2,8	11,2 – 22,0		
N	N0	31	93,9	7	22,6	26,3	5,8	14,8 – 37,7	0,013	0,909
	N+	2	6,1	0	0	29,4	-	-		

Видно, что из 33 пациентов только 7 больных были живы на момент контрольного обследования. Медиана общей выживаемости составила $27,0 \pm 6,3$ мес. Т.е. при нарушении протокола отдаленные результаты были неудовлетворительными.

7.4.3 Влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов

А. Фактор возраста

Из отслеженных 33 больных, которым проведена мультимодальная терапия с нарушением протокола, 6 (18,2%) больных были в возрасте старше 65 лет, 27 (81,8%) больных – моложе и равном 65 лет.

В возрасте старше 65 лет были живы 2 (33,3%) больных, при этом общая одногодичная выживаемость была равна 100,0%, SE 0%. Общая трехлетняя выживаемость составила 83,3%, SE 15,2%. Общая пятилетняя выживаемость – 33,3%, SE 19,2%. Медиана выживаемости составила 27,1 месяцев (SE 26,6 месяцев), при 95% ДИ (0,0 – 79,2) (рисунок 70).

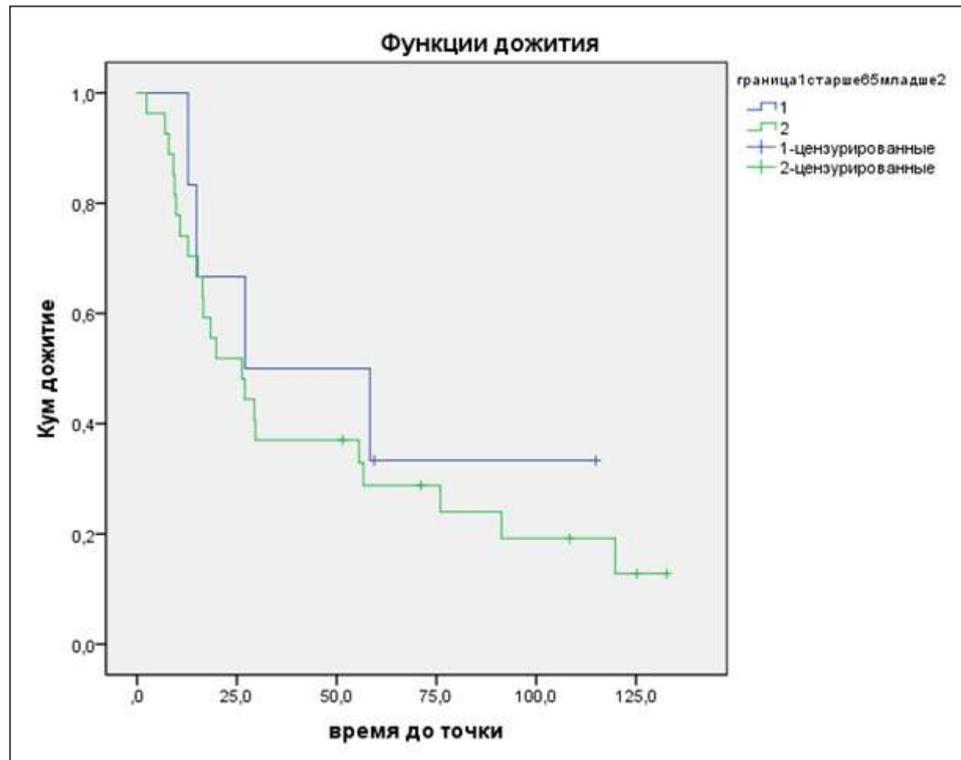


Рисунок 70 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную терапию с нарушением протокола, в зависимости от возрастной границы 65 лет, по методу Каплан-Мейера.

В возрастной группе до 65 лет, на момент обследования, живы 5 (18,5%) пациентов, при этом общая одногодичная выживаемость – 74,1%, SE 8,4%. Общая трехлетняя выживаемость в данной группе пациентов составила 37,0%, SE 9,3%. Общая пятилетняя выживаемость была равна 28,8%, SE 8,9%. Медиана выживаемости составила 26,3 месяцев (SE 7,4 месяцев) при 95% ДИ (11,7 – 40,9).

Судя по проведенному анализу, существенной разницы в медиане выживаемости не выявлено (27,1 и 26,3 месяца), следовательно, при этом статистически достоверной разницы между величинами не получено, $\chi^2 = 0,401$, $p = 0,526$.

В. Степень дифференцировки опухоли.

Из 33 пациентов у 19 (57,6%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли (G2), у 14 (42,4%) больных была выявлена низкодифференцированная опухоль (G3) (рисунок 71).

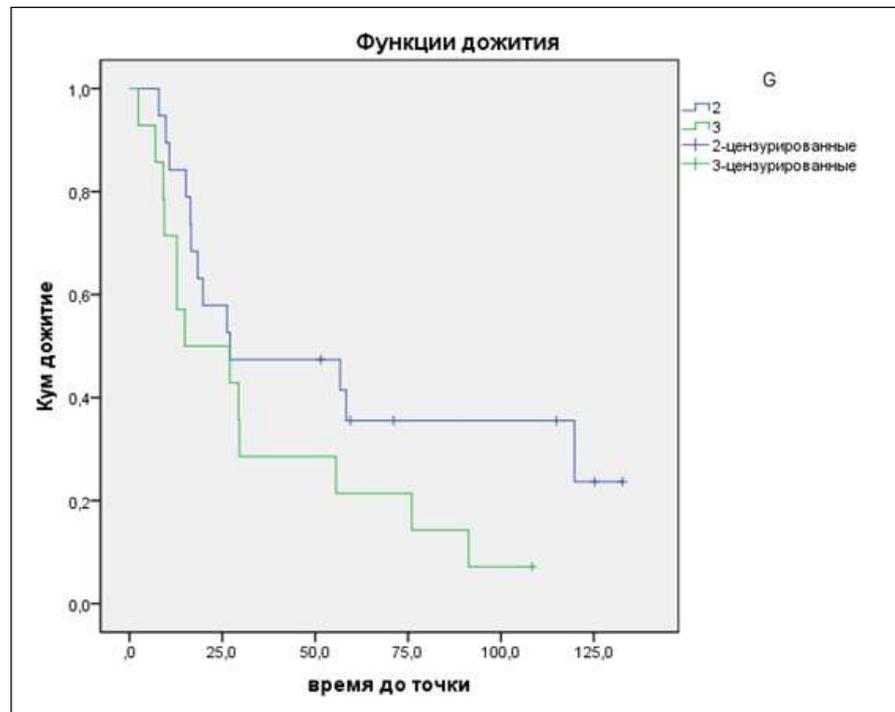


Рисунок 71. График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную терапию с нарушением протокола, в зависимости от степени дифференцировки опухоли, по методу Каплан-Мейера.

При G2 живы 6 (31,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 84,2%, SE 8,4%. Общая трехлетняя выживаемость – 47,4%, SE 11,5%.

Общая пятилетняя выживаемость – 35,5%, SE 11,2%. Медиана выживаемости в данной группе составила 27,1 месяцев, при SE 25,7 месяцев, 95% ДИ 0,0-77,5 месяцев.

При G3 был жив 1 (7,1%) больной, при этом общая годовичная выживаемость – 71,4%, SE 12,1%, трехлетняя – 28,6%, SE 12,1%, пятилетняя – 21,4%, SE 11,0%.

Медиана выживаемости составила $14,9 \pm 13,3$ мес., 95% ДИ (0,0 – 40,9). При статистическом анализе разница в двух группах имеется (медиана выживаемости 25,7 месяцев при G2 и 14,9 месяцев при G3), но статистически достоверной разницы не получено $\chi^2 = 2,652$, а $p = 0,103$

С. Глубина инвазии опухоли (Категория T2 в сравнении с T3-T4).

Из 33 больных кому проведена комплексная терапия, у 21 (63,6%) больных была выявлена категория распространенности опухоли T2, у 12 (36,4%) больных - категория T3 - T4.

При T2 были живы на момент контрольного обследования 4 (19,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 76,2%, SE 9,3%. Общая трехлетняя выживаемость – 42,9%, SE 10,8%.

При T3 - T4 живы 2 (28,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 83,3%, SE 10,8%. Общая трехлетняя выживаемость – 33,3%, SE 13,6%. Общая пятилетняя выживаемость – 33,3%, SE 13,6%. Медиана выживаемости составила 16,6 месяцев. SE 2,7 месяцев 95% ДИ (11,2 – 22,0).

Судя по кривым графика видна разница в медиане выживаемости: в группе пациентов с T2 она составила 27,1 месяцев, а в группе пациентов с T3-T4 медиана выживаемости составила 16,6 месяца. Статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,027$, $p = 0,869$ (рисунок 72).

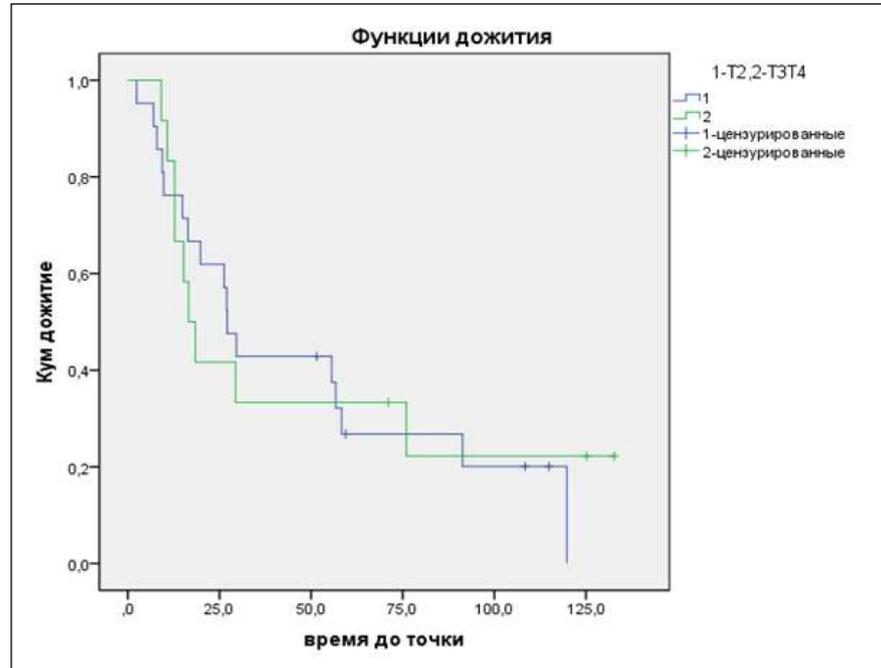


Рисунок 72 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную терапию с нарушением протокола, в зависимости от категории Т, по методу Каплан-Мейера.

Д. Поражение лимфоузлов.

Из 33 больных у 31 (93,9%) обнаружено отсутствие поражения лимфоузлов (N0), у 2 (6,1%) лимфоузлы были поражены метастазами (N+).

При отсутствии поражения лимфоузлов (N0) были живы 7 (22,6%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 77,4%, SE 7,5%. Общая трехлетняя выживаемость составила 38,7%, SE 8,7%. Общая пятилетняя выживаемость – 28,2%, SE 8,2%. Медиана выживаемости в группе без поражения лимфоузлов составила 26,3 месяца, SE 5,8 месяцев 95% ДИ (14,8 – 37,7 месяцев).

При наличии поражения лимфоузлов (N+) на момент контрольной оценки живых пациентов не было (0,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость – 100,0%, SE 0%. Общая трехлетняя и пятилетняя выживаемость не наблюдалась. Медиана выживаемости составила 29,4 месяцев.

Существенной разницы в медиане выживаемости у пациентов с поражением (29,4 месяца) и отсутствием поражения лимфоузлов (26,3 месяца) не отмечено, в

виду малой выборки статистически разница оказалась не достоверной, $\chi^2 = 0,013$, $p = 0,909$ (рисунок 73).

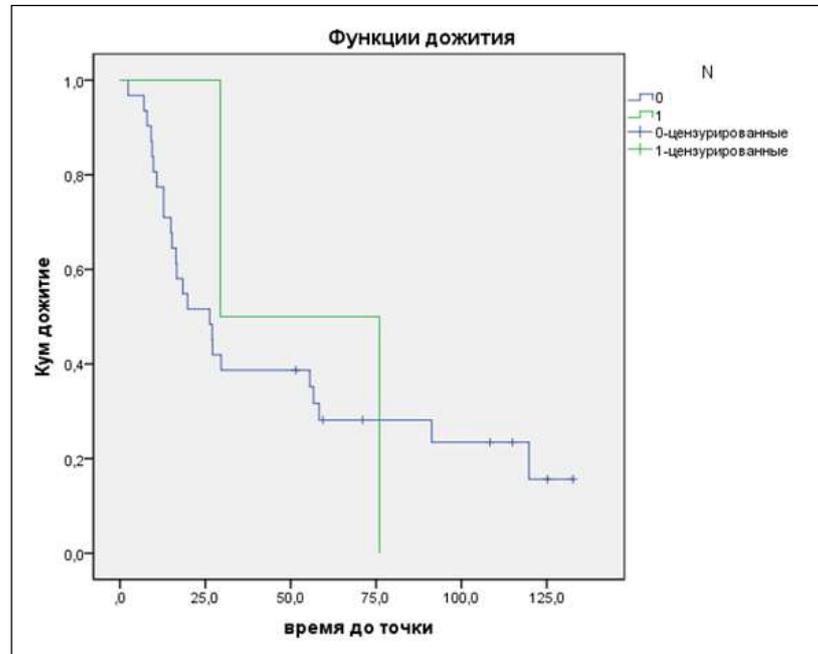


Рисунок 73 - График выживаемости пациентов, прошедших мультимодальную терапию с нарушением протокола, в зависимости от поражения лимфоузлов, по методу Каплан-Мейера.

Заключение по 7-ой главе диссертационной работы.

Несмотря на то, что основным хирургическим методом лечения РМП является радикальная цистэктомия, существуют и органосохранные методы лечения. При этом важно использовать мультимодальную терапию, которая подразумевает использование хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Была отслежена выживаемость у пациентов с миРМП, кому проведена органосохранная мультимодальная терапия. В данную группу вошли пациенты: 1) выполнившие весь протокол мультимодального лечения; 2) нарушившие протокол лечения.

Общая трехлетняя выживаемость составила 51,9%, а общая пятилетняя выживаемость – 38,1%. В возрастном аспекте были отмечены лучшие результаты органосохранного лечения в старшей возрастной группе, однако, статистически

разница оказалась не достоверной, по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Была отмечена существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3 опухолевыми дифференцировками у пациентов (58,3 и 29,4 месяца соответственно). При анализе критерия глубины инвазии, отмечена разница в медиане выживаемости (50,8 и 19,6 месяца соответственно), хотя статистически разница оказалась не достоверной. Такая же ситуация была отмечена при анализе статуса лимфоузлов.

В целом, комплексная органосохранная терапия, где не соблюдена схема лечения, показала значительно худшие результаты лечения, чем в группе мультимодальной терапии с соблюдением схемы лечения. К моменту сбора информации из данной группы живы 21,2% (7 пациентов), медиана выживаемости составила всего 27 месяцев. Общая годовичная выживаемость 78,8%, а 5-летняя выживаемость составила 29,5%. В данной группе по факторам риска также статистически достоверных данных, как и в сравниваемой группе не было получено.

Необходимо отметить, что при выборе лечения с сохранением мочевого пузыря, облучение занимает важное место в лечении РМП. Так, регрессия опухоли наблюдалась в 72%, а стабилизация эффекта – в 28% случаев.

Эффективность терапии оценивалась по иммуногистохимическим параметрам. Пациенты с уровнем Ki67 более 14%, имели статистически достоверное снижение общей выживаемости до 20,0%, относительный риск смерти в 4,53 раза был выше по сравнению с группой пациентов, где значение Ki67 менее 14%. У данной группы пациентов общая выживаемость составила 82,4% и медиана выживаемости еще не достигнута (на момент сбора информации).

При позитивной реакции P53 нами установлен статистически достоверный ($p < 0,01$) низкий уровень общей выживаемости – 38,1%. У этой группы пациентов медиана выживаемости составила 31,8 месяцев, риск смерти в 3,41 раза выше по

сравнению с группой пациентов, где установлена негативная реакция с антигенами к P53, там общая выживаемость 81,8%, медиана выживаемости 109,7 месяцев.

При BCL2 >10% выживших пациентов к моменту сбора статистических данных не было. В этой подгруппе медиана выживаемости составила 21,4 месяцев, а относительный риск смерти в 2,26 раза больше, чем при экспрессии BCL2 менее 10%, но данные оказались статистически не достоверными ($p=0,07$). При экспрессии BCL2 < 10% общая выживаемость составила 60,7%, медиана выживаемости у них равнялась 88,9 месяцев. Таким образом, наблюдается прямая зависимость от уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров и выживаемости больных. Выбранный нами порог экспрессии иммуногистохимических онкомаркеров коррелировал с уровнем общей выживаемости больных.

ГЛАВА 8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

8.1 Значение факторов риска и отдаленные результаты лечения в зависимости от тактики лечения миРМП

Обобщив все полученные данные, мы решили проанализировать, какой из вариантов лечения миРМП имеет преимущества в выживаемости, а также оценить значение использованных нами факторов риска на отдаленные результаты лечения. Нами проведен ретроспективный анализ всех 345 цензурируемых пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и был оценен относительный риск смерти в зависимости от факторов риска и проведенной терапии – таблица 31.

Таблица 31 - Оценка относительного риска смерти для всех пациентов с миРМП, в зависимости от различных факторов риска (n= 345)

Группы сравнения (1 и 2)	1	2	ОР смерти	95% ДИ	p
	Медиана выживания (месяцы)	Медиана выживания (месяцы)			
>65 и ≤ 65	82,9	66,4	0,94	0,72- 1,2	< 0,01
G2 и G3	88,9	34,5	0,69	0,56 – 0,85	< 0,01
T2 и T3-T4	119,8	20,4	0,56	0,46 – 0,69	< 0,01
N0 и N+	86,1	16,5	0,60	0,49 – 0,74	< 0,01
Цистэктомия да и нет			0,74	0,59 – 0,93	0,01
ПХТ да и нет	56,7	43,1	1,05	0,83 – 1,32	0,35
ДЛТ да и нет	48,4	45,1	1,23	0,95 – 1,57	0,07

Как видно из таблицы 31, у пациентов старше 65 лет медиана выживания оказалась выше, чем у тех, кто моложе 65 лет (82,9 в сравнении с 66,4 месяцами соответственно). Возможно, это свидетельствует о биологической природе

опухоли и реактивности организма. Известен факт, что у молодых пациентов чаще наблюдается агрессивное течение опухоли, тогда как у пожилых – менее агрессивное. В любом случае, данный факт еще раз свидетельствует о том, что сам по себе пожилой возраст не может являться противопоказанием к оперативному вмешательству, только наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний может приводить к ограничениям в их выполнении. При этом, в нашем исследовании было выяснено, что относительный риск смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет - различия достоверны ($p < 0,01$).

Степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии (категория T) и поражение лимфоузлов являются достоверными предикторами дальнейшего прогнозирования заболевания (при всех указанных параметрах $p < 0,01$). Так, медиана выживания при умеренно-дифференцированных опухолях (G2) составила 88,9 месяцев (при G3 – 34,5 месяцев), и относительный риск смерти в этой группе на 31% оказался ниже, чем при низкодифференцированных опухолях. Глубина инвазии опухоли (T) также имеет решающее значение, влияющее на продолжительность жизни пациентов. Категория T2 (опухоль прорастает только мышечную оболочку мочевого пузыря) на 44% имеет меньший относительный риск смерти, чем при глубине инвазии опухоли T3-T4). Медианы выживания в этих группах значительно разнятся (119,8 и 20,4 месяцев соответственно). При наличии пораженных лимфоузлов (N) медиана выживания составила всего 16,5 месяцев, тогда как при отсутствии поражения – 86,1 месяцев. Относительный риск смерти на 40% меньше при отсутствии поражения лимфоузлов опухолью.

Интересен факт влияния проведенного лечения на выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком. Нами подтверждено, что общепринятый стандарт лечения – радикальная цистэктомия имеет достоверные преимущества в выживаемости пациентов. Так, медиана выживания в данной группе составила 82,9 месяцев, по сравнению с теми, кому не была проведена данная методика

лечения (медиана выживания 43,4 месяца), а относительный риск смерти был на 26% меньше.

Среди всех пациентов миРМП (органосохранное и органосоносящее лечение) проведение полихимиотерапии и лучевой терапии в некоторых ситуациях также может влиять на дальнейший прогноз, хотя еще нет убедительных данных о преимуществе этих методов лечения на выживаемость больных. Мы проанализировали влияния этих методов на течение заболевания. Так в целом использование ПХТ и ДЛТ увеличивало медиану выживания на 13,6 и 3,3 месяца соответственно, хотя относительный риск смерти при использовании данных методов оказался хуже на 5% при проведении химиотерапии и на 23% хуже при проведении лучевой терапии у данной категории пациентов. Сравнительный анализ показывает отсутствие достоверности данных фактов ($p=0,35$ и $p=0,07$).

Графически вышеописанное отображено на рисунке 74, в виде «лесного графика».

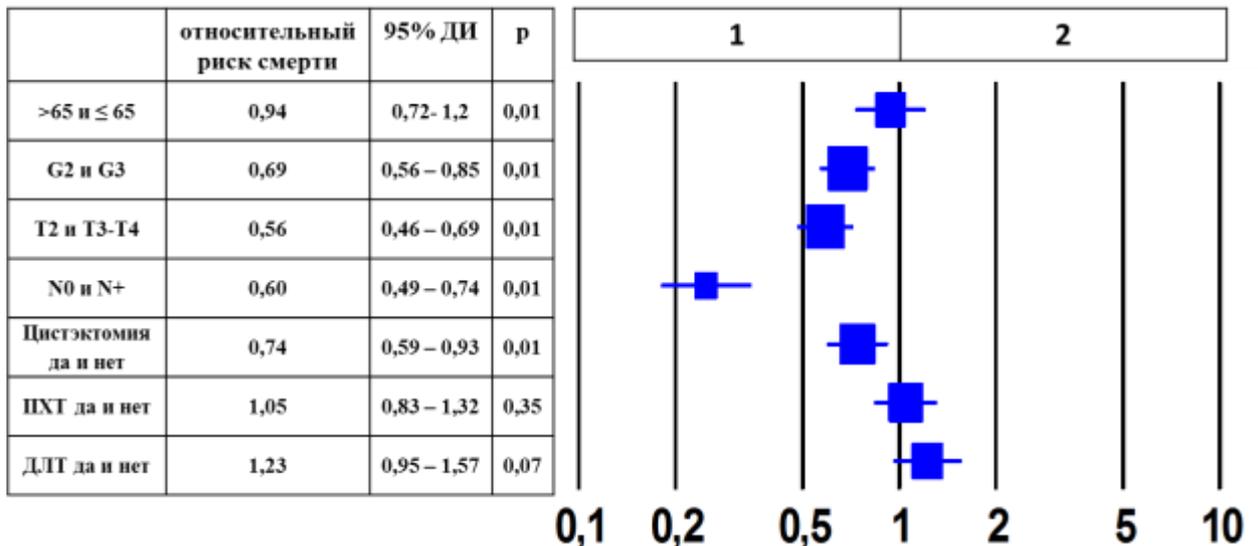


Рисунок 74 – «Лесной график» (Forest- plot) для всех пациентов с миРМП, в зависимости от различных факторов риска (n= 345)

Таким образом, радикальная цистэктомия должна являться методом выбора при лечении пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, при использовании которой относительный риск смерти на 26% ниже, чем у пациентов, которым не проводилась данная операция. Степень дифференцировки опухоли (G), глубина инвазии (категория T) и поражение лимфоузлов (N) являются достоверными факторами прогноза заболевания ($p < 0,01$). Возраст сам по себе не может являться противопоказанием к выбору метода лечения. При распределении пациентов с миРМП по возрасту оказалось, что относительный риск смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет ($p < 0,01$). В нашем исследовании, в общей группе больных с миРМП, мы не выявили явных преимуществ при назначении неoadъювантной химиотерапии ($p = 0,35$), причем относительный риск смерти даже оказался выше в этой группе. Использование лучевой терапии, несмотря на отсутствие достоверности ($p = 0,07$) показал худший результат, с относительно высоким риском смертельного исхода. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения преимущества использования химиотерапии и лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

8.2. Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органосохраняющего лечения

Как указывалось выше, все пациенты с мышечно-инвазивным раком были поделены на две большие группы, одной из которых группа пациентов кому была выполнена органосохраняющая операция – радикальная цистэктомия. В эту группу вошли пациенты которым была выполнена только операция, неoadъювантная полихимиотерапия (наПХТ) с последующей радикальной цистэктомией и наПХТ + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с последующей радикальной цистэктомией. Мы провели сравнительный анализ относительного риска смерти и

медиану выживаемости в зависимости от факторов риска и использования того или иного метода лечения (таблица 32)

Таблица 32 - Оценка относительного риска смерти для всех пациентов, получивших органосохраняющее лечение в зависимости от различных факторов (n=280)

Группы сравнения (1 и 2)	1	2	ОР смерти	95% ДИ	p
	Медиана выживаемости (месяцы)	Медиана выживаемости (месяцы)			
>65 и ≤ 65	82,9	80,3	0,91	0,66 – 1,25	0,27
G2 и G3	99,1	36,4	0,71	0,55 – 0,90	0,01
T2 и T3-T4	-	20,4	0,52	0,41 – 0,66	< 0,01
N0 и N+	99,1	15,2	0,55	0,44 – 0,69	0,01
Цистэктомия немедленная и отсроченная		50,0	0,84	0,64 – 1,11	0,13
НАПХТ «да» и «нет»	58,9	42,8	0,94	0,59 – 1,48	0,4
НАПХТ + ДЛТ «да» и «нет»	43,6	44,4	1,34	0,99 – 1,81	0,05

В группе органосохраняющего лечения возраст (>65 и ≤ 65 лет) сильно не влиял на медиану выживаемости (82,9 и 80,3 мес. соответственно), хотя относительный риск смерти на 9% был меньше в старшей возрастной группе (>65 лет) он не оказался достоверным (p=0,27).

Как и в общей группе пациентов с миРМП, факторы G (степень дифференцировки опухоли), глубина инвазии опухоли (категория T) и поражение лимфоузлов (N) оказались статистически достоверными и значимыми факторами. Медиана выживаемости пациентов в группах с G2 и G3 (99,1 и 36,4 мес.), в группах с N0 и N+ (99,1 и 15,2 мес.) существенно отличалась, а при T2 она еще даже не была достигнута, когда при T3-T4 медиана выживаемости составила 20,4 месяцев. Относительный риск смертельного исхода при G2 был на 29% ниже чем

при низкодифференцированной опухоли, при T2 – на 48% ниже чем при T3-T4, а при N0 на 45% ниже чем при пораженных лимфоузлах опухолевым процессом. Таким образом, исследуемые факторы риска играют важную роль в выживаемости пациентов с миРМП. Наличие таких факторов, как глубина инвазии >T2, низкодифференцированная уротелиальная карцинома (G3), а также поражение лимфоузлов (N+) напрямую связаны с неблагоприятным прогнозом.

Выполнение радикальной цистэктомии, немедленно или отсроченно, показало преимущества для немедленного выполнения данной операции (медиана выживаемости 82,9 и 50,0 мес. соответственно). Относительный риск смерти для немедленного выполнения был на 16% ниже, чем для отсроченного выполнения, хотя достоверность данных фактов оказалась не достаточной ($p=0,13$).

Применение полихимиотерапии в неoadьювантном режиме повышало медиану выживаемости на 16,1 месяцев, и уменьшало риск смертельных исходов на 6%, хотя достоверность данных фактов также была под сомнением ($p=0,4$).

В подгруппе НАПХТ +ДЛТ наоборот, пациенты, кому не проводили данный вид лечения имели на 34% меньше риска смерти при почти одинаковой медиане выживаемости и имели доказательную основу ($p=0,05$). Данный факт также указывает в пользу раннего выполнения радикальной цистэктомии при выявлении миРМП и отсутствии преимуществ использования ДЛТ при органоуносящем лечении. Графически вышеописанное отображено на рисунке 75.

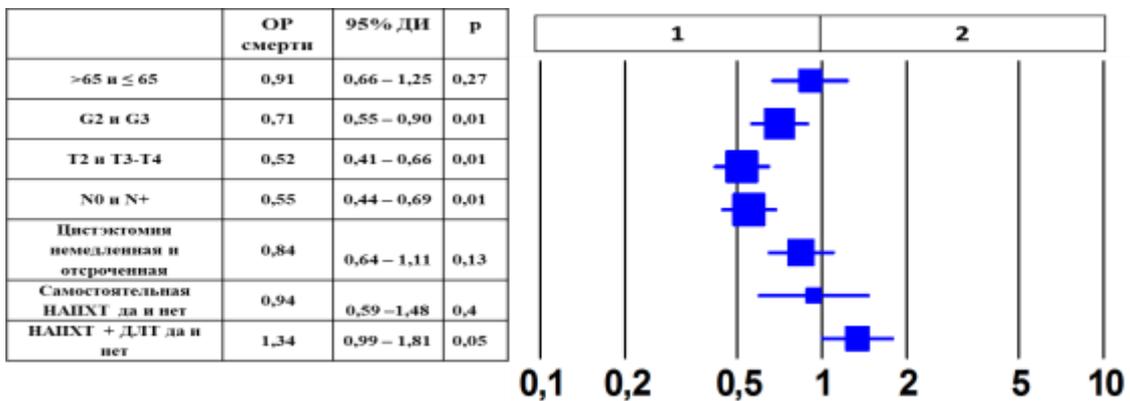


Рисунок 75 – График «Forest- plot» для всех пациентов получивших органоуносящее лечение в зависимости от различных факторов (n= 280)

Таким образом, в группе органоуносящего лечения возраст не показал каких либо значимых отличий, тем не менее, отдаленные результаты были несколько лучше в старшей возрастной группе (>65 лет). В отличие от этого, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии и поражение лимфоузлов зарекомендовали себя как значимые прогностические факторы. Проведение радикальной цистэктомии отсроченно увеличивает риск смертельного исхода на 16%. Применение наПХТ увеличивало медиану выживаемости и снижало риск смерти на 6%, хотя эти данные не носили доказательный характер. В то же время, применение методики наПХТ + ДЛТ до радикальной цистэктомии имело худший прогноз по сравнению с только цистэктомией.

8.3 Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органосохранного лечения

Вторая группа пациентов, кому проведено органосохранное лечение, состояло из двух подгрупп – с применением мультимодальной техники кому был сохранен протокол лечения и подгруппа, где был нарушен протокол лечения и проведена комплексная терапия. В таблице 33 показана сравнительная характеристика обеих подгрупп с вычислением относительного риска смерти и медиан выживаемости в зависимости от факторов риска и проведенного лечения

Таблица 33 - Оценка относительного риска смерти для всех пациентов, получивших органосохранное лечение в зависимости от различных факторов (n=65)

Группы сравнения (1 и 2)	1	2	ОР смерти	95% ДИ	P
	Медиана выживаемости (месяцы)	Медиана выживаемости (месяцы)			
>65 и ≤ 65	58,3	29,6	0,93	0,61 – 1,42	0,37
G2 и G3	58,3	29,4	0,65	0,46 - 0,92	0,01
T2 и T3-T4	50,8	19,6	0,72	0,51 – 1,01	0,04
N0 и N+	43,4	29,4	0,83	0,46 – 1,51	0,3
Соблюдение протокола да и нет			0,60	0,40 – 0,90	0,01
ПХТ да и нет	39,5	42,2	0,59	0,41 – 0,86	0,01
ДЛТ да и нет	38,8	42,7	0,65	0,44 – 0,95	0,01

В группе органосохранного лечения пациенты старше 65 лет имели большую медиану выживаемости (58,3 в сравнении с 29,6 мес) и относительный риск смерти в этой возрастной группе был на 7% ниже, чем у пациентов ≤ 65 лет, хотя данные оказались не достоверными в виду малой выборки.

Фактор риска – степень дифференцировки опухоли в данной подгруппе также показал значительное превосходство при G2. Медиана выживаемости составила 58,3 месяца (при G3 – 29,4 мес.), относительный риск смерти был на 35% ниже. Данные были достоверными (p=0,01).

Глубина инвазии опухоли при выходе за пределы органа (T3-T4) сказывалось на плохой продолжительности жизни. Медиана выживаемости составила 19,6 месяцев, а в случае ограничения процесса мышечным слоем мочевого пузыря (T2) – 50,8 месяцев. Относительный риск смерти при T3-T4 был на 28% выше, чем при T2, различия были достоверными (p=0,04).

Поражение лимфоузлов опухолевым процессом является существенным фактором риска. При отсутствии поражения лимфоузлов медиана выживаемости

при органосохранном лечении оказалась 43,4 месяцев, тогда как при их поражении – 29,4 месяца. Относительный риск смертельного исхода был на 17% меньше при N0, но различия оказались не достоверными ($p=0,3$) в виду малого количества наблюдения в подгруппе с поражением лимфоузлов (всего 4 человека).

Мультимодальное лечение, включающее в себя проведение комплексной терапии (ТУР+ПХТ+ДЛТ) является эффективным при четком соблюдении всех этапов лечения. При соблюдении данного протокола медиана выживаемости составляет 50,8 месяцев, тогда как при не соблюдении – 27 месяцев. Относительный риск смерти был на 40% ниже при соблюдении протокола, достоверность различий $p=0,01$.

Мы проследили влияние проведенной полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапии в схемах органосохранного лечения и обнаружили следующие данные. Оба этих метода, по факту их выполнения, не увеличивало медиану выживаемости. Но относительный риск смерти при их выполнении был на 41% ниже при проведении полихимиотерапии и на 35% ниже – при дистанционной лучевой терапии. Различия в обоих случаях были достоверными ($p=0,002$ и $0,01$ соответственно). Графически вышеописанное отображено на рисунке 76.

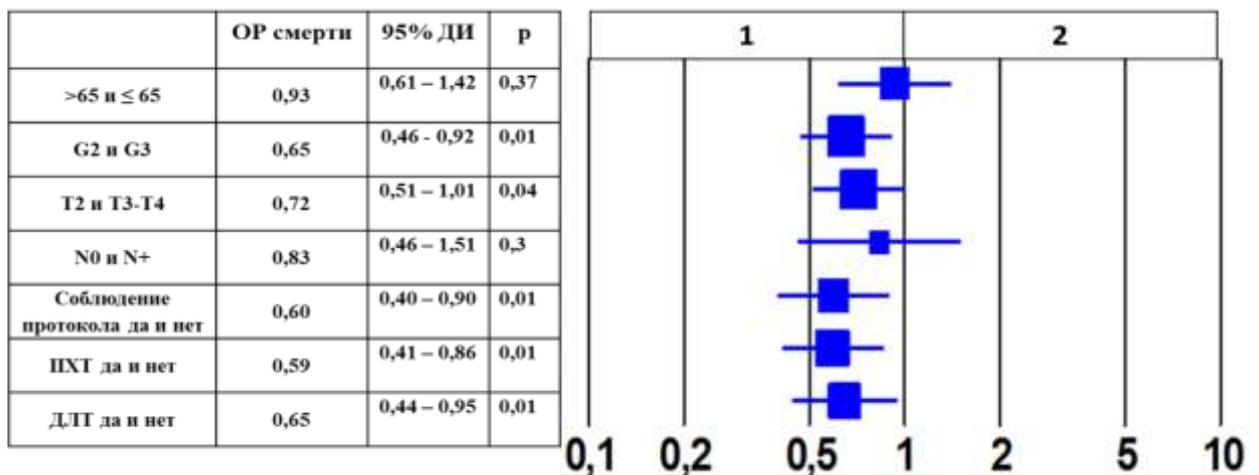


Рисунок 76 – График «Forest- plot» для пациентов, получивших органосохранное лечение в зависимости от различных факторов (n= 65)

Таким образом, при проведении органосохранного лечения у пациентов с мРМП соблюдение всей схемы протокола лечения уменьшает риск смерти на 40%. В отдельности, использование полихимиотерапии снижает риск смерти на 41%, а при лучевой терапии – на 35%. В группе органосохранного лечения, также как и в других группах, достоверными факторами риска являются степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии и состояние регионарных лимфоузлов. Возраст не является фактором риска и не должен быть решающим в выборе того или иного метода лечения.

8.4 Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах лечения

Далее мы решили сравнить отдаленные результаты лечения всех исследованных групп между собой. В таблице 34 и рисунке 77 показано сравнение данных между органосохранным и органосохраняющим лечением.

Таблица 34 - Отдаленные результаты органосохранного и органосохраняющего лечения, в зависимости от факторов риска

Критерии	Органосохранное лечение			Органосохраняющее лечение		
	Всего	Живы, %	Умерли, %	Всего	Живы, %	Умерли, %
всего	65	36,9	63,1	280	53,2	46,8
>65	20	40,0	60,0	60	56,7	43,3
≤ 65	45	35,6	64,4	220	52,3	47,7
G2	43	46,5	53,5	193	58,5	41,5
G3	22	18,2	81,8	87	41,4	58,6
T2	46	43,5	56,5	189	64,0	36,0
T3-T4	19	21,1	78,9	91	30,8	69,2
N0	61	37,7	62,3	245	42,4	57,6
N+	4	25,0	75,0	35	22,9	77,1

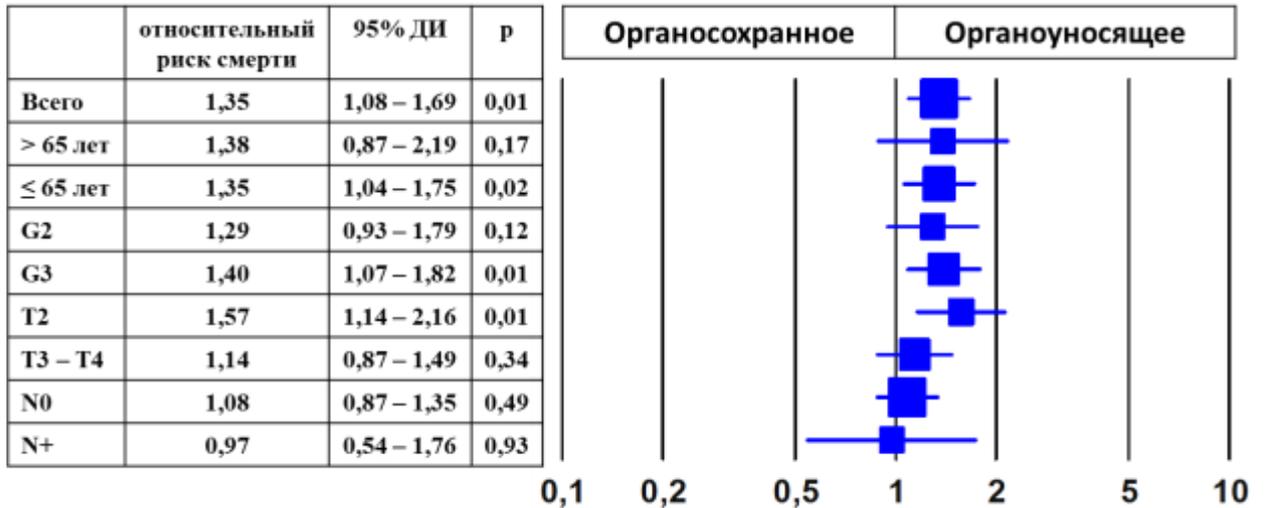


Рисунок 77 - Forest- plot для пациентов, получивших органосохранное и органуносящее лечение в зависимости от различных факторов

При анализе относительного риска (ОР) смерти, можно определить эффективность органуносящей операции. Среди всех больных, риск смерти выше на 35% при органосохранном подходе ($p=0,01$). Больные старше и младше 65 лет, примерно одинаково имеют риск смерти при органосохранном лечении (38% и 35% соответственно), чем при проведении радикальной цистэктомии. При степени дифференцировки G2 риск смерти выше на 29%, при G3 риск смерти выше на 40%, при T2 - на 57%, при T3-4 на 14%, и даже при отсутствии поражения лимфоузлов риск смерти оказался на 8% при органосохранном подходе, чем при органуносящем. Наличие поражения лимфоузлов является абсолютным риском смерти, результаты оказались лучше на 3% при органосохранном подходе, чем при цистэктомии. Достоверность всех вышеуказанных параметров, при сравнении органосохранного и органуносящего видов лечения, оказались для возраста ≤ 65 лет, категорий G3 и T2.

Таким образом, для всех вариантов лечения при миРМП наиболее предпочтительно органуносящее лечение. При проведении радикальной цистэктомии риск смерти ниже на 35%, чем при любом виде органосохранного лечения.

8.4.1 Сравнение вариантов органоуносящего лечения (НАПХТ + РЦЭ, РЦЭ)

Произведена оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП при сравнении вариантов органоуносящего лечения НАПХТ + РЦЭ и РЦЭ – таблица 35 и рисунок 78.

Таблица 35 - Отдаленные результаты при сравнении вариантов органоуносящего лечения НАПХТ + РЦЭ и РЦЭ

Критерии	НАПХТ + РЦЭ			РЦЭ		
	Всего	Живы, %	Умерли, %	Всего	Живы, %	Умерли, %
всего	25	56,0	44,0	220	55,0	45,0
>65	0	-	-	54	63,0	37,0
≤ 65	25	56,0	44,0	166	52,4	47,6
G2	18	61,1	38,9	154	59,1	40,9
G3	7	42,9	57,1	66	45,5	54,5
T2	18	66,7	33,3	144	67,4	32,6
T3-T4	7	28,6	71,4	76	31,6	68,4
N0	22	63,6	36,4	188	60,1	39,9
N+	3	0,0	100,0	32	25,0	75,0

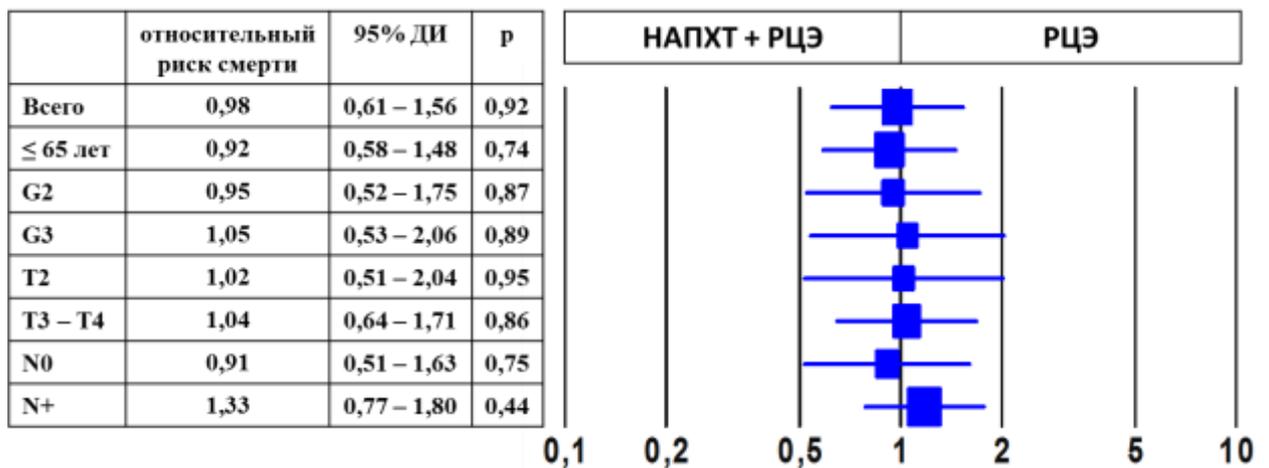


Рисунок 78 - Forest- plot для пациентов, получивших органоуносящее лечение (НАПХТ + РЦЭ и РЦЭ) в зависимости от различных факторов

При анализе относительного риска (ОР) смерти при НАПХТ + РЦЭ и РЦЭ, можно определить незначительную эффективность проведения НАПХТ перед РЦЭ, при ней среди всех больных, риск смерти ниже на 2%. У больных младше 65 лет, риск смерти на 8% меньше при НАПХТ перед РЦЭ. При степени дифференцировки G2 риск смерти меньше на 5%, при G3 риск смерти выше на 5%. При T2 риск смерти выше на 2%, при T3-4 риск смерти выше на 4% при НАПХТ перед РЦЭ. При отсутствии поражения лимфоузлов риск смерти на 9% меньше при НАПХТ перед РЦЭ. Наличие поражения лимфоузлов является абсолютным риском смерти, больные на 33% больше умирают при НАПХТ перед РЦЭ, чем при немедленной цистэктомии.

Сравнивая эти две подгруппы, мы не увидели достоверных данных. Несмотря на незначительно лучшие результаты (снижение риска смерти на 2%), мы не увидели явных преимуществ неoadьювантной химиотерапии среди пациентов, кто был подвержен радикальной цистэктомии.

8.4.2 Сравнение результатов органоуносящего лечения (НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ и РЦЭ)

Сравнение результатов органоуносящего лечения НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ и РЦЭ представлено в таблице - 36 и рисунке 79.

Таблица 36 - Отдаленные результаты при сравнении вариантов органоуносящего лечения (НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ и РЦЭ)

Критерии	НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ			РЦЭ		
	Всего	Живы, %	Умерли, %	Всего	Живы, %	Умерли, %
1	2	3	4	5	6	7
Всего	35	40,0	60,0	220	55,0	45,0
>65	6	0,0	100,0	54	63,0	37,0
≤ 65	29	48,3	51,7	166	52,4	47,6

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6	7
G2	21	52,4	47,6	154	59,1	40,9
G3	14	21,4	78,6	66	45,5	54,5
T2	27	44,4	55,6	144	67,4	32,6
T3-T4	8	25,0	75,0	76	31,6	68,4
N0	35	40,0	60,0	188	60,1	39,9
N+	0	-	-	32	25,0	75,0

	относительный риск смерти	95% ДИ	p
Всего	1,33	0,98 – 1,81	0,07
> 65 лет	2,70	1,67 – 3,72	0,01
≤ 65 лет	1,09	0,74 – 1,60	0,67
G2	1,16	0,72 – 1,89	0,54
G3	1,44	1,01 – 2,05	0,04
T2	1,70	1,13 – 2,57	0,01
T3 – T4	1,10	0,71 – 1,68	0,67
N0	1,50	1,09 – 2,08	0,01

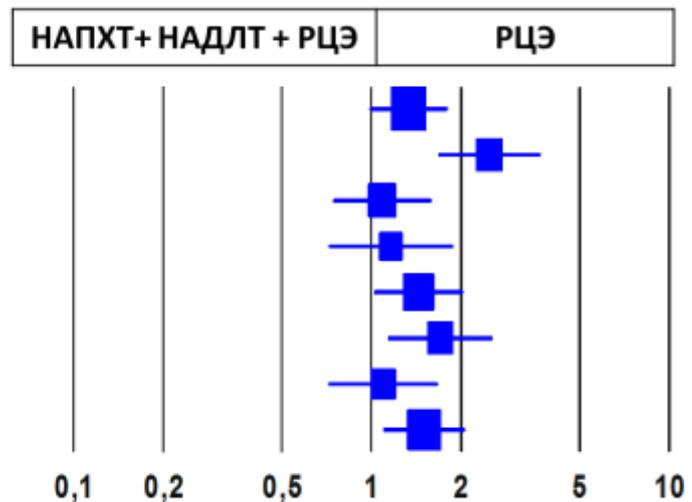


Рисунок 79 – График «Forest-plot» для пациентов, получивших варианты ординоуноящего лечения (НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ и РЦЭ) в зависимости от различных факторов

При анализе относительного риска (ОР) смерти при НАПХТ+ НАДЛТ + РЦЭ и РЦЭ, можно определить что проведение НАПХТ и НАДЛТ перед РЦЭ не дает эффективность, при ней среди всех больных, риск смерти выше на 33%. У больных младше 65 лет, риск смерти на 9% выше при НАПХТ и НАДЛТ перед РЦЭ, у больных старше 65 лет, риск смерти выше в 2,7 раза при НАПХТ и НАДЛТ перед РЦЭ. При степени дифференцировки G2 риск смерти выше на 16%, при G3 на 44%, при T2 риск смерти выше на 70%, при T3-4 риск смерти выше на

10% при НАПХТ и НАДЛТ перед РЦЭ. При отсутствии поражения лимфоузлов риск смерти на 50% больше при НАПХТ и НАДЛТ, чем при РЦЭ.

Таким образом, мы не нашли преимуществ мультимодальной терапии перед радикальной цистэктомией. Все варианты лечения показывает лучшие результаты при выполнении радикальной цистэктомии, без неoadьювантной терапии. Все эти данные свидетельствуют о том, что чем раньше выполнена радикальная цистэктомия, тем больше шансов на лучший исход.

8.4.3 Сравнение вариантов органоуносящего лечения с неoadьювантной терапией (НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ) 8.4.3

Сравнение вариантов органоуносящего лечения с неoadьювантной терапией (НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ) приведены в таблице 37 и на рисунке 80.

Таблица 37 - Сравнение вариантов органоуносящего лечения с неoadьювантной терапией (НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ)

критерии	НАПХТ + РЦЭ			НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ		
	всего	Живы, %	Умерли, %	всего	Живы, %	Умерли, %
Всего	25	56,0	44,0	35	40,0	60,0
>65	0	-	-	6	0,0	100,0
≤ 65	25	56,0	44,0	29	48,3	51,7
G2	18	61,1	38,9	21	52,4	47,6
G3	7	42,9	57,1	14	21,4	78,6
T2	18	66,7	33,3	27	44,4	55,6
T3-T4	7	28,6	71,4	8	25,0	75,0
N0	22	63,6	36,4	35	40,0	60,0
N+	3	0,0	100,0	0	-	-

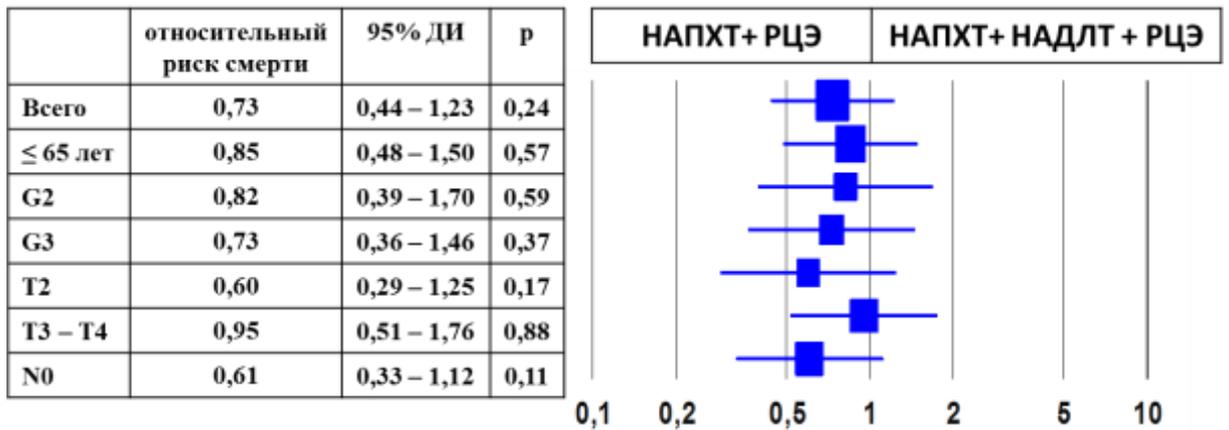


Рисунок 80 - Forest- plot для пациентов, получивших ординоуносящее лечение (НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ) в зависимости от различных факторов

При анализе относительного риска (ОР) смерти при НАПХТ + РЦЭ и НАПХТ+ ДЛТ + РЦЭ, можно определить эффективность проведения НАПХТ перед РЦЭ, при ней среди всех больных, риск смерти ниже на 27% чем в группе сравнения. По факторам риска наблюдается та же тенденция. У больных младше 65 лет, риск смерти на 15% меньше при НАПХТ перед РЦЭ. При степени дифференцировки G2 риск смерти меньше на 18%, при G3 риск смерти - на 27%; при T2 риск смерти меньше на 40%, при T3-4 риск - на 5%. При отсутствии поражения лимфоузлов риск смерти на 39% меньше при НАПХТ перед РЦЭ по сравнению с группой, где проводилось НАПХТ+ДЛТ+РЦЭ. Таким образом, данный анализ показывает отсутствие преимущества мультимодальной терапии при проведении ординоуносящего лечения при миРМП.

Заклучение по 8-й главе диссертационной работы

Данный раздел был посвящен сравнительному анализу различных методов лечения. Были учтены различные критерии или факторы, такие как возраст, глубина инвазии, стадия опухолевого процесса, по размеру T, степень гистологической дифференцировки и статус лимфоузлов.

При этом, в нашем исследовании было выяснено, что относительный риск смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет - различия достоверны.

Степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии (категория T) и поражение лимфоузлов являются достоверными предикторами дальнейшего прогнозирования заболевания.

Так, медиана выживания при умеренно-дифференцированных опухолях (G2) составила 88,9 месяцев (при G3 – 34,5 месяцев), и относительный риск смерти в этой группе на 31% оказался ниже, чем при низкодифференцированных опухолях. Глубина инвазии опухоли (T) также имеет решающее значение, влияющее на продолжительность жизни пациентов. Категория T2 (опухоль прорастает только мышечную оболочку мочевого пузыря) на 44% имеет меньший относительный риск смерти, чем при глубине инвазии опухоли T3-T4. Медианы выживания в этих группах значительно разнятся (119,8 и 20,4 месяцев соответственно). При наличии пораженных лимфоузлов (N) медиана выживания составила всего 16,5 месяцев, тогда как при отсутствии поражения – 86,1 месяцев. Относительный риск смерти на 40% меньше при отсутствии поражения лимфоузлов опухолью.

В целом, радикальная цистэктомия должна являться методом выбора при лечении пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, при использовании которой относительный риск смерти на 26% ниже, чем у пациентов, которым не проводилась данная операция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РМП является одним из наиболее распространенных ЗНО человека, и его частота достигает 50-70% среди опухолей мочеполовой системы. Статистические данные в настоящее время свидетельствуют о росте онкоурологических заболеваний во всем мире, что и определяет актуальность данной проблемы.

Показатели заболеваемости РМП в различных странах значительно варьируют. Существуют страны с высоким, средним и низким уровнем заболеваемости РМП. В странах Европы у мужчин показатель заболеваемости относительно высок и составляет 18,8, а у женщин 3,4 на 100 тыс. населения (соотношение 5,5:1). РМП в структуре онкологических заболеваний США вышел на 4-5 место. В России заболеваемость несколько меньше и составляет среди мужчин 11,3, среди женщин 1,6 на 100 тыс. населения.

По литературным данным, среди больных с впервые установленным диагнозом 70% имеют поверхностную опухоль, 25% - инфильтративную и 5% имеют метастазы. Также было показано, что из 70% с поверхностным раком мочевого пузыря в 10-15% случаев разовьется инвазия.

В настоящее время стандартом радикального лечения инвазивного РМП считается радикальная цистэктомия. После цистэктомии необходимо решить вопрос о методе отведения мочи и в данной ситуации используются различные пластические операции, применяя в качестве резервуара или отведения мочи разные участки желудочно-кишечного тракта. Предпочтительной техникой является ортотопическая илеоцистопластика, когда для удержания мочи используется сохраненный сфинктер уретры.

В последнее десятилетие, несмотря на появление новых вариантов оперативного лечения обеспечивающих удовлетворительное качество жизни пациентов, методов комбинированного и комплексного лечения больных, не отмечается заметного прогресса в улучшении отдаленных результатов. По

данным многочисленных публикаций, после радикальной цистэктомии общая 5-летняя выживаемость (без учета стадии заболевания) сильно варьирует (от 40 до 73%). Продолжает оставаться острой проблема, связанная с появлением локорегиональных рецидивов, которые наряду с отдаленными метастазами являются главной причиной смерти этой категории больных. Частота локальных регионарных рецидивов после радикальной цистэктомии ниже, чем после всех видов органосохраняющего лечения. Однако, после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного РМП почти у половины больных могут развиваться отдаленные метастазы. Поэтому принцип лечения больных РМП должен складываться не только из оперативного вмешательства (радикальная цистэктомия), но и применением системной полихимиотерапии. Это связано с тем, что независимо от стадии заболевания у больного могут быть микрометастазы, выявление которых временно находится за пределами диагностических возможностей.

Известно, что одним из компонентов комплексного лечения является лучевая терапия, но, к сожалению, результаты традиционных методов лучевого лечения остаются малоудовлетворительными. Это обусловлено высокой радиорезистентностью РМП. А это требует проведения значительных суммарных очаговых доз (СОД) ионизирующего излучения. Такое лечение вызывает большое количество осложнений. Также необходимо отметить, что большой объем опухоли, стадия ТЗБ, мультифокальный рост опухоли или обструкция устья мочеточника на стороне поражения являются плохими прогностическими факторами. Поэтому многие авторы считают, что не имеется преимуществ предоперационной лучевой терапии по сравнению с радикальной цистэктомией. Использование лучевого лечения после хирургического вмешательства вызывает дискуссии, и общепринятыми показаниями для ее проведения на сегодняшний день являются случаи нерадикального удаления, при прорастании опухоли в соседние ткани, а также для снижения частоты местного рецидива.

Надо признать, что инвазивный РМП в настоящее время рассматривается как общее и диссеминированное заболевание. Поэтому, одним из компонентов комбинированного лечения РМП целесообразно использовать химиотерапию. Есть мнение, что использование химиотерапии до хирургического лечения предпочтительнее, т.к. поступление лекарственных препаратов к первичному очагу и зонам метастазирования будет лучше, вследствие сохранения естественных путей крово- и лимфооттока. Исходя из этого можно предполагать о возможных преимуществах неoadъювантной химиотерапии.

Назначение адъювантной химиотерапии основано на данных гистологического исследования, результатах хирургического вмешательства (радикальность операции) и прогностических факторах течения заболевания. Рандомизированные исследования показали, что адъювантная химиотерапия может удлинить безрецидивный период заболевания, однако не позволяет существенно увеличить продолжительность жизни.

Таким образом, лечение больных инвазивными формами РМП остается наиболее актуальной, в то же время сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии. Остается много нерешенных вопросов по использованию химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением, нет четких критериев использования адъювантной и неoadъювантной химиотерапии. Многообразие форм РМП, подходы в лечении их, особенно инвазивных форм, объемы оперативных и комбинированных методов лечения диктуют необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Исходя из этого нами была поставлена цель исследования: изучить основные закономерности распространения РМП в Республике Казахстан и улучшить результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Для решения поставленной цели нами были выделены следующие задачи:

1. Выявить и изучить динамическую закономерность заболеваемости РМП в РК с оценкой зависимости ее от этнических и половозрастных факторов.

2. Провести оценку динамики, трендов заболеваемости и географической вариабельности РМП по регионам РК.
3. Оценить эффективность рутинных лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с верифицированным РМП за 10-летний период по основным показателям статистики РК.
4. Оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты различных вариантов органосохраняющего лечения при миРМП.
5. Провести многофакторный анализ зависимости общей выживаемости больных РМП от комплекса характеристик миРМП: глубины инвазии опухоли, степени дифференцировки, состояния регионарных лимфоузлов и возраста пациентов на показатели общей выживаемости.
6. Оценить роль неoadьювантной химио- и химиолучевой терапии в составе комплексного органосохраняющего лечения у больных миРМП по непосредственным и отдаленным результатам лечения
7. Определить характер и прогностическую информативность иммуногистохимических маркеров Ki67, p53 и bcl-2 в опухолевой ткани при миРМП
8. Оценить отдаленные результаты лечения органосохранной мультимодальной терапии с выполненным и нарушенным протоколом лечения.
9. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных миРМП, подвергнутых различным вариантам органосохраняющего и органосохранного методов лечения

Для изучения основных закономерностей распространения РМП в мире были анализированы литературные источники, освещающие данную проблему по различным базам данных, в том числе Medline, Pubmed, Cohrain library, российские источники – электронная база диссертаций, многочисленные специализированные журналы по онкологии, эпидемиологии и урологии.

Обзор литературы показал, что заболеваемость РМП тесно связана с возрастом, где высокие показатели заболеваемости наблюдаются у пожилых мужчин и женщин. Так, возрастные коэффициенты заболеваемости постепенно растут с 50-54 лет, как у мужчин, так и женщин, с более резким ростом у мужчин в возрасте 60-64, и пик достигает у обоих полов в 85 лет и старше. Показатели заболеваемости выше у мужчин, чем для женщин. Самая высокая разница в соотношении полов отмечена в возрасте от 65 до 69 лет (37:10).

В большинстве стран мира РМП входит в пятерку наиболее распространенных видов рака. Так, он является 5-ой наиболее распространенной формой рака в Европе, более чем 151 000 новых случаев диагностировано в 2012 году (4% от общего количества). Если взять статистику по всему миру в целом, в мире РМП является 9-м наиболее распространенным видом рака, около 429 800 новых случаев диагностировано в 2012 году (3% от общего количества). Показано, что заболеваемость РМП самая высокая в Южной Европе и самая низкая в Западной Африке. Если сравнить с 2008 г., когда было зарегистрировано 386 тыс. новых случаев, то заболеваемость явно имеет тенденцию к росту.

C. Bosetti, и др. (2011), показали, что по данным некоторых регистров заболеваемость даже несколько упала, что связано со снижением воздействия причинных факторов, таких как курение и улучшение гигиенических профессиональных условий. Если в Великобритании уровень заболеваемости РМП несколько снизился, то за тот же период времени в США у белых он остается на стабильно высоком уровне.

Обзор литературы показал, что существует множество причинных факторов, способствующих возникновению и развитию РМП. Среди них главными являются: профессиональные вредности, курение, алкоголь, генетические факторы и некоторые другие.

Многие исследователи отмечают, что заметное повышение частоты заболеваемости произойдет в развивающихся странах, в первую очередь Китае,

где курение носит характер эпидемии. В настоящее время из 12 млн. человек, зарегистрированных по поводу рака, 6,7 выявлено в развивающихся странах. Сейчас имеется на учете 2,7 миллиона больных РМП.

Различия между странами могут отражать разницу распространенности факторов риска, использование скрининга и диагностических методов.

Относительно лечения, обзор литературных данных и изучений клинических триалов, ретроспективных и проспективных анализов показал, что в настоящее время до конца не разработаны единые подходы к терапии.

Конечно же, хирургический метод лечения является ведущим в лечении данной нозологии. Однако, отдаленные результаты лечения РМП являются не всегда удовлетворительными. В основном это обусловлено поздним обращением пациентов, следовательно несвоевременной диагностикой и лечением.

В большинстве случаев, а именно, более половины больных умирают от возникновения отдаленных метастазов, которые, как правило, присутствовали в виде микрометастазов в начале развития инвазии опухоли. Поэтому применение только одного локального хирургического метода является недостаточным, не гарантирующим полного излечения.

Разработка рациональной тактики лечения РМП, которое на сегодняшний день состоит, в основном, из различных схем хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевого лечения является важной проблемой в онкоурологии.

Более перспективным направлением на сегодняшний день, считается комбинирование радикального хирургического метода лечения в сочетании с химиотерапией. Химиотерапия может использоваться как до, так и после проведенного хирургического лечения инвазивного РМП. Наиболее часто используемые при лечении инвазивного РМП схемы, в частности M-VAC, нередко имеют побочные действия и иногда сопровождаются осложнениями, в основном гематологическими. В связи с этим вопрос о поиске метода, который позволил бы максимально снизить общую токсичность и усилить

терапевтический эффект от проводимого лечения, сохраняет свою актуальность. Появление в клинической практике химиопрепаратов (гемцитабин, таксаны) высокоэффективных в отношении переходно-клеточного рака, дает надежду на повышение эффективности комбинированного лечения больных инвазивным РМП.

Назначение адьювантной химиотерапии основано на данных гистологического исследования, результатах хирургического вмешательства (радикальность операции) и прогностических факторах течения заболевания. Рандомизированные исследования показали, что адьювантная химиотерапия может удлинить безрецидивный период заболевания, однако не позволяет существенно увеличить продолжительность жизни.

Заслуживает внимания работа Shelley M. и др. (2011 г.) из Уэльса, в которой они проанализировали разные режимы ХТ: цисплатин, метотрексат, доксорубин и винбластин. Было показано, что за исследуемый период было использовано 3 рандомизированных триала, где применялся гемцитабин + цисплатин (ГЦ). Первый триал сравнил ГЦ с MVAC и было показано, что общая выживаемость была значительно выше при режиме с ГЦ. Второй триал сравнил эффективность ГЦ и гемцитабин+карбоплатин, где первый режим оказался несколько лучшим в плане выживаемости, но разность была статистически не достоверной. Третий триал сравнил ГЦ и ГЦ + паклитаксел. И снова особых различий в результатах лечения не было (средняя общая продолжительность жизни равнялась 49 и 61 неделям). Был также один рандомизированный триал, где оценили эффективность лечения Гемцитабин+карбоплатин с режимом метотрексат+карбоплатин+винбластин. Первый режим оказался менее токсичным и выживаемость была также несколько лучше (38%, против 20%). Далее, авторы приводят анализ результатов еще одного крупного триала, где использовали гемцитабин + паклитаксел в течение 6 циклов. Практически не было различий в результатах лечения по показателям выживаемости – без прогрессии, без

рецидива и общей. Таким образом, обзор показал, что ГЦ режим является самым лучшим и безопасным. При толерантности к цисплатину, он может быть заменен на карбоплатин.

Таким образом, несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, в области этиологии, патогенеза и лечения, миРМП продолжает оставаться одной из главных проблем клинической онкоурологии. Все вышеназванное обуславливает актуальность данного исследования.

В качестве материала исследования при эпидемиологическом анализе были изучены все случаи РМП в РК за 10 летний период. Были подсчитаны повозрастные, интенсивные (грубые), стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости РМП. Все показатели были подсчитаны и с учетом полового состава населения, а также в зависимости от этнических групп (соновых, наиболее многочисленных). Были использованы методы графического и пространственного анализа, исследования по картографированию частоты РМП в определенном регионе.

Для выполнения поставленных задач клинического исследования, нами было проведено изучение эффективности лечения больных мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (миРМП). Исследование было обсервационное, когортное, ретроспективное. Набор клинического материала проводился в период с января 2005 по декабрь 2012 года. За указанный период нами было проведено лечение 449 больным с миРМП, из которых только у 345 удалось отследить естественную продолжительность жизни. Диагноз миРМП устанавливался на основании проведенных эндоскопического (цистоскопия, лечебно-диагностический ТУР мочевого пузыря), рентгенологического (МРТ малого таза) и морфологического методов исследования; УЗИ/КТ брюшной полости, рентгенография/КТ грудной клетки исключали отдаленное метастазирование. Обязательным являлось определение статуса поражения лимфатических узлов.

Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) был выявлен в 39 случаях (11,3%), а отрицательный – у 306 (88,7%) пациентов.

Все пациенты с миРМП были поделены на две группы – те, кому проведено органоуносящее лечение с/без неoadьювантной терапией и группа пациентов, которым проведено органосохранное лечение.

Средняя длительность наблюдения (от момента операции до смерти или последней явки) за больными составила в среднем $45,3 \pm 1,3$ месяца (от 2 до 132,7 месяцев).

Распределение по полу было следующим: мужчин – 304 (88,1%), женщин – 41 (11,9%). Средний возраст больных составил 59,2 лет (от 22 до 82 лет). Больных со II стадией было 229 (66,4%), с III стадией – 65 (18,8%), с IV стадией – 51 (14,8%). Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании, G2 у 236 (68,4%), G3 у 109 (31,6%) пациентов.

Органосоносящее лечение (радикальная цистэктомия) было выполнено 280 (86,7%) пациентам. Только цистэктомия (без неoadьювантного лечения) была выполнена 220 (68,1%) пациентам. Неoadьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) с цистэктомией была выполнена 25 (7,2%) пациентам, НАПХТ и НАДЛТ с цистэктомией была выполнена 35 (10,1%) пациентам. Всего же, неoadьювантное лечение с последующей цистэктомией выполнено 60 пациентам (18,6%).

Пациенты, которые отказались категорически от проведения радикальной цистэктомии, либо имевшие противопоказания к проведению данной операции были подвергнуты органосохранному лечению. Мультиmodalное лечение (ТУР + ПХТ + дистанционная лучевая терапия) было выполнено 32 (9,3%) пациентам. Органоуносящее комплексное лечение (ТУР + ПХТ + ДЛТ без четкого соблюдения протокола) было выполнено 33 (9,6%) пациентам. Распределение по полу, возрасту, стадии заболевания в группах было приблизительно одинаковое.

Погрупповой анализ в группе органосоносящего лечения показал преобладающее число мужчин (около 90%), средний возраст которых составил от

57 до 60 лет. Большинство имели II стадию заболевания, с превалированием умеренно-дифференцированной формой рака (60-70%), с отрицательным статусом пораженных лимфоузлов 85-100%.

Схожая картина по погрупповому составу наблюдалась и в группе органосохранного лечения.

В исследование были включены больные с наличием всех ниже перечисленных признаков:

- гистологически подтвержденный диагноз РМП (переходно-клеточный РМП и его варианты (с плоскоклеточной и железистой метаплазией)).
- стадия заболевания T2A – T4A.
- не получавшие специального лечения.
- общее удовлетворительное состояние (статус по Карновскому не менее 60%).
- возраст старше 18 лет.
- нормальные показатели кроветворения, функции печени и почек.

Всем больным проведено стандартное клинико-лабораторное обследование.

Оценивали эффективность качества жизни по шкале Карновского, непосредственные результаты действия НАПХТ на опухоль в мочевом пузыре (размеры образования и т.д.), на статус локально-регионального (mts) контроля, токсичность и приемлемость НАПХТ, общую выживаемость больных и безрецидивную выживаемость.

Для пациентов проводилась оценка общей одногодичной, трехлетней, пятилетней выживаемости с помощью таблиц дожития, и времени в месяцах по достижении медианы выживаемости. Во всех случаях получение графиков кривых выживаемости с помощью метода Каплан-Мейера, достоверность различий кривых оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox). Оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП проведена после вычисления относительного риска (ОР) смерти.

Результаты эпидемиологического исследования РМП в РК показали, что имелись определенные особенности в распространении, как в возрастном, региональном, этническом, так и в других аспектах.

Всего же по данным канцер-регистра РК за 10-ти летний период исследования в республике было зарегистрировано 6174 больных РМП, что составило 2,07% в структуре всех злокачественных опухолей. Одной из задач нашего исследования было выявить, в каком возрасте наиболее часто встречается РМП. Поэтому нами были изучены показатели заболеваемости в различных возрастных группах.

Анализ среднегодовых интенсивных показателей заболеваемости РМП в республике в возрастных группах в динамике за изучаемый период показал, что данные показатели имели тенденцию к росту в соответствии с повышением возраста. В возрасте до 30 лет РМП встречался редко, в основном у мужчин. Так, среди лиц 00-29 лет данные показатели зарегистрированы только у мужчин (0,1‰). В возрастных группах 30-39 лет аналогичные показатели варьировались с 0,4‰ до 0,8‰. В возрастных группах 40-49 лет идет рост данных показателей, среди женского населения они были ниже (0,9‰), по сравнению с показателями среди мужчин (4,1‰) и оба пола (2,4‰). Показатели заболеваемости РМП среди лиц 50-59 лет варьировались с 2,4‰ до 15,3‰. Заметный рост заболеваемости данной локализации в республике зарегистрирован среди лиц 60-69 лет. У мужского населения он составил 43,2‰, а среди женщин – 5,6‰.

Высокая заболеваемость РМП наблюдалась среди лиц в возрастных группах 70 лет и старше – 31,3‰, данный показатель среди мужского населения составил 73,9‰, а у женщин 10,3‰.

Следовательно, повозрастные показатели заболеваемости РМП мужского и женского населения республики за период исследования росли с увеличением

возраста населения. Пик заболеваемости наблюдался в возрастных группах 70 лет и старше, с унимодальным характером роста.

В динамике по годам заболеваемость РМП менялась не значительно. Интенсивные показатели заболеваемости РМП населения республики (оба пола) за 10 лет свидетельствовали, что в динамике они имели тенденцию снижения с $4,1\text{‰}$ в 2005 году до $3,8\text{‰}$ к концу исследования.

При рассмотрении динамики изменения показателей заболеваемости по полу были получены следующие результаты. Динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости РМП мужского населения за изучаемый период имело тенденцию снижения. Период исследования завершился со значением показателя $6,4\text{‰}$.

Среди женского населения за 10-ти летний период также отмечалось колебание значений. Если в 2004 г. показатель был равен $1,4\text{‰}$, то в 2008 он повысился до $1,7\text{‰}$ в 2008 году, а в конце исследуемого периода снизился вновь до $1,3\text{‰}$.

Высокие показатели удельного веса РМП всего населения республики по возрастным группам имели бимодальный характер роста.

Пик отмечается в возрастных группах 70 лет и старше: у женского населения $43,7\%$, у мужчин удельный вес в данной возрастной группе составил $36,3\%$. Общий среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости РМП по республике составил $3,9\pm 0,0\text{‰}$, а стандартизованный (мировой) – $3,9\pm 0,1\text{‰}$. Повозрастные показатели заболеваемости РМП мужского и женского населения республики за период исследования выросли с увеличением возраста населения. Пик заболеваемости у всего населения в возрастных группах 70 лет и старше, с унимодальным характером роста.

Таким образом, нами подтвержден общеизвестный факт, что возраст является одним из основных факторов, с которым наиболее отчетливо связано развитие заболевания. Причем зависимость уровня заболеваемости от возраста

более выражена по сравнению с другими факторами. Интенсивность роста заболеваемости с возрастом хорошо характеризует индекс отношения возрастного пика заболеваемости к уровню заболеваемости в возрасте 70 лет и старше. Для адекватного сравнения уровней заболеваемости между поло-возрастными группами, как правило, используются стандартизованные показатели, исключающие влияние на их значения возможных различий в возрастном составе сравниваемых групп населения. Нами был использован стандарт мирового населения, позволяющего проводить корректную оценку показателей заболеваемости и совместимость с международными раковыми регистрами.

При изучении заболеваемости по регионам республики были выявлены следующие особенности. Лидирующая позиция заболеваемости РМП установлена в Северо-Казахстанской области (7,7‰). Ряд высоких показателей были отмечены в Костанайской (7,0‰), Акмолинской (5,8‰) областях и по г. Алматы (5,7‰).

Наиболее низкими показателями заболеваемости РМП отметились Южно-Казахстанская (1,4‰), Атырауская (1,4‰), Мангистауская (1,9‰) области.

Чрезвычайно важным является изучение распространения заболеваемости во времени. Сопоставление максимального и минимального показателей заболеваемости раком мочевого пузыря в регионах республики позволяет заключить, что географические, региональные особенности в уровнях заболеваемости могут быть обусловлены различиями в составе населения сравниваемых регионов.

Такие углубленные эпидемиологические исследования показывают, что изучение изменений в частоте, структуре и особенностях распространения рака мочевого пузыря на отдельных территориях республики дает необходимую информацию для планирования лечебно-профилактических мероприятий на государственном и региональном уровнях, способствуя совершенствованию онкологической помощи больным ЗНО данной локализации.

Таким образом, анализ заболеваемости с учетом возрастно-половых особенностей населения республики за 10 лет (2004-2013гг.) показал, что в динамике рост заболеваемости зависит от возрастного состава населения, т.е. чем старше возраст, тем пропорционально растет частота РМП.

Не менее важным в изучении показателей заболеваемости злокачественными опухолями является этнический состав. Эпидемиологические исследования и обзор литературных данных показал, что в мире существует этническая или расовая вариабельность в распространении РМП. Население РК довольно разнообразное, многочисленное, многоликое и состоит из более 100 национальностей. Однако, основными являюся коренные жители – казахи и некоренные жители европейских национальностей, в основном, русские. Наши результаты показали, что и в РК имелась этническая вариабельность в распространении РМП. Практически во всех областях заболеваемость среди лиц русской национальности превышала значения, полученные у казахов, причем в несколько раз.

При изучении заболеваемости РМП по северо-центральному региону было выявлено, что интенсивные показатели заболеваемости среди казахского населения составляли 1,9‰, а у русских – 8,7‰.

Для областей восточного региона: показатели заболеваемости среди казахского населения составили 1,9‰, а у русских 9,5‰.

При изучении показателя заболеваемости РМП среди этнической группы казахов Южного региона выявлено, что при стандартизации данные показатели составили 1,2‰, а у русских – 8,5‰.

Анализ показателя заболеваемости РМП по Западному региону показал, что интенсивные и стандартизованные показатели среди казахов составили 1,3‰, тогда как у русских интенсивные показатели были равны 9,3‰, а при стандартизации данные показатели составили 8,8‰.

За изучаемый период исследования выявлено, что среди зарегистрированных больных РМП, удельный вес казахского населения меньше, чем у лиц русской национальности.

Таким образом, для Республики Казахстан, как и для большинства стран мира, были отмечены определенные этнические особенности в распространении РМП. Так, заболеваемость среди русских, являющейся второй по численности населения страны, заболеваемость РМП была достоверно выше, чем у коренной этнической группы – казахов.

Следующие разделы диссертационной работы были посвящены изучению результатов лечения пациентов с миРМП.

Прогноз и выживаемость пациентов во многом зависят от своевременности обращения, выбранной тактики лечения и различных факторов риска. Диагноз миРМП устанавливался по общепринятой методике с обязательным морфологическим подтверждением мышечной инвазии опухоли. В исследовании взяты пациенты, которые ранее не получали какого-либо лечения, т.е. «первичные» больные. Тактика лечения предлагалась согласно существующим протоколам диагностики и лечения онкозаболеваний, с учетом общего соматического статуса, наличия сопутствующих заболеваний и выбора пациента. С учетом стандарта лечения миРМП нами предлагалась радикальная цистэктомия, которая была предпринята 280 пациентам, вошедшим в исследование. При этом у 220 пациентов сразу была выполнена данная операция, а 60 пациентам выполнена комплексная терапия с использованием неoadъювантной химиотерапии (25 пациентов) и химиолучевой терапии (35 пациентов). В качестве вариантов деривации мочи у 173 пациентов выполнена ортотопическая илеоцистопластика (по методам Хаутмана и Стьюдера) и у 107 – илеумконduit по Бриккера. Часть пациентов (n=65) отказалась, либо имела риск осложнений, и им была предложена органосохранная методика в виде проведения мультимодальной терапии

(ТУР/резекция мочевого пузыря+ПХТ+ДЛТ), при этом 32 пациента выдержали весь протокол лечения, 33 – нарушили протокол.

В качестве факторов риска мы использовали такие факторы как возраст (старше и моложе 65 лет), степень дифференцировки опухоли (G2 и G3), глубина инвазии опухоли (категория T2 и T3-T4), состояние лимфоузлов (N0 и N+) и отследили отдаленные результаты лечения в зависимости от наличия вышеуказанных факторов риска.

Таким образом, мы решили оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения каждого метода, сравнить выживаемость во всех группах и ее зависимость от различных факторов риска.

Прежде чем давать оценку каждому проведенному методу лечения в отдельности, мы решили показать общую картину выживаемости для всех пациентов с миРМП, вошедших в исследование. Так, общая выживаемость, посчитанная на все 345 пролеченных пациентов, составила 50,1% на момент сбора информации, т.е. были живы 173 пациента. Медиана выживаемости составила $74,0 \pm 9,76$ мес. При этом общая одногодичная выживаемость составила $83,2 \pm 2,0\%$. Общая трехлетняя выживаемость – $59,8 \pm 2,7\%$. Общая пятилетняя выживаемость была равна $52,5 \pm 2,8\%$. Если проанализировать, то в течении первого года умерло 16,8% пациентов, в основном за счет распространенности основного процесса (IV стадия заболевания, которая не была выявлена на догоспитальном этапе), либо от осложнений, в том числе осложнений проведенного лечения. 23,4% умерли в течении второго и третьего годов, что как правило, связано с прогрессированием основного заболевания за счет развития локального рецидива или отдаленного метастазирования. Далее, в течении 4 и 5 года умерло 7,3% пациентов. Таким образом, основная летальность наблюдалась в первые три года.

Возраст играет немаловажную роль при выборе тактики лечения. Не секрет, что с возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний,

ограничивающие использование той или иной тактики лечения. Мы отследили влияние возраста, как фактора риска, на отдаленные результаты лечения. При рассмотрении возрастного фактора (до и после 65 лет), было выявлено, что в обеих группах показатели общей пятилетней выживаемости практически были одинаковыми – 52,3% и 53,4%, соответственно. Медина выживаемости составила $66,4 \pm 11,4$ месяцев для пациентов до 65 лет и $82,9 \pm 20,1$ месяцев. Общая выживаемость была в пользу возрастной группы старше 65 лет, и составила 52,5% (49,4% в возрасте моложе 65 лет).

Следовательно, в результате анализа было выявлено, что общая выживаемость и медиана выживаемости в возрасте старше 65 лет оказалась лучше. Несмотря на то, что различия оказались не достоверными ($p=0,752$), эти данные говорят в пользу того, что возрастной фактор не является главным в выборе тактики лечения мРМП, а старший возраст не может быть противопоказанием для проведения радикального лечения.

При изучении гистологической структуры, точнее, степени дифференцировки опухоли мочевого пузыря и влиянии этого фактора на выживаемость, были получены следующие данные. В 68,4% случаев опухоль была представлена умеренной степенью дифференцировки, в 31,6% - низкой степенью. Общая годовичная выживаемость при умеренной степени дифференцировки (G2) составила 86,9%, трехлетняя – 64,6%, а пятилетняя – $59,1 \pm 3,3\%$. Медиана выживаемости составила $88,9 \pm 12,8$ месяцев. При низкой степени дифференцировки (G3) РМП показатели выживаемости были ниже и составили 75,2%, 49,4% и 45,5%, соответственно. Медиана выживаемости также была ниже, более чем в 2 раза, чем при умеренной степени дифференцировки – $34,5 \pm 10,4$ мес. ($p=0,001$). Тем самым, наши данные коррелируют с мировыми, которые показывают плохой прогностический признак низко-дифференцированных опухолей на выживаемость пациентов.

Важным прогностическим фактором является глубина инвазии опухоли. Клиническое стадирование по TNM принято во всем мире не только за свою простоту и воспроизводимость, но и за свою прогностическую значимость. К примеру, Bosetti et al., Coleman M.P. et al, в своих исследованиях установили, что клиническая стадия заболевания по TNM является значимым фактором прогноза [127, 149].

В нашем исследовании у 235 (68,1%) больных была выявлена категория распространенности опухоли T2, у 110 (31,9%) больных категория T3 - T4. При анализе информации было выявлено, что общая пятилетняя выживаемость при T2 была равна $59,6 \pm 3,4\%$, а при T3-4 - $37,5 \pm 4,7\%$. Отмечается существенная разница в медиане выживаемости: при локализованном процессе (T2) она составила 119,8, а при местно-распространенном (T3-T4) - 20,4 месяца, статистически разница была достоверной, $p = 0,001$.

При изучении влияния статуса лимфатических узлов было обнаружено, что он является важным фактором прогноза, влияющим на результаты лечения. Из 345 больных у 306 (88,7%) поражения лимфоузлов не было выявлено (N0), а у 39 (11,3%) больных отмечалось поражение лимфоузлов (N+). Общая пятилетняя выживаемость при отсутствии поражения лимфоузлов была равна $56,4 \pm 3,0\%$, а при положительном статусе - $22,1 \pm 7,6\%$. Соответственно, была отмечена существенная разница в медиане выживаемости (86,1 и 16,5 месяца), $p = 0,001$.

Далее, согласно поставленным задачам исследования, нами были проанализированы результаты лечения мРМП в зависимости от методов лечения. Была отслежена группа пациентов, кому проведена оргауносящая тактика лечения. Так, 280 пациентам была проведена радикальная цистэктомия (без неoadьювантного лечения) или оргауносящая операция с проведением неoadьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии. Всем пациентам проведена стандартная радикальная цистэктомия, при это из 280 пациентов в качестве деривации мочи 173 произведена ортотопическая илеоцистопластика

(методика Хаутмана, Стюдера), а 107 – илеумконduit по Бриккеру. Наиболее частыми осложнениями после реконструктивно-пластических операций после удаления мочевого пузыря были атака пиелонефрита (9,3%), парез кишечника (6,4%) и мочевые фистулы (5,7%). Атаки пиелонефрита купировались назначением адекватной антибактериальной терапии (с взятием анализа мочи на бактериальное исследование) и назначением спазмолитиков. У большинства больных в раннем послеоперационном периоде наблюдалось развитие умеренного пареза кишечника. Как правило, эти проявления купируются в течении 4-5 дней после операции. У 6,4% больных отмечен стойкий парез кишечника, что потребовало проведения дополнительных консервативных мероприятий. Несостоятельности анастомозов и полные эвентерации приводили к релапаратомии. Мочевые фистулы, как правило, купировались самостоятельно при адекватном дренировании необладера. Наличие неудержания мочи у пациентов с ортотопическим мочевым пузырем мы не считали как осложнение, так как они наблюдались у большинства пациентов и в ближайшие 1-3 месяца приходили в норму. Случаев полного недержания мочи не было. Пациенты, которым выполнялась операция Бриккера (илеумконduit), имели гораздо меньшее количество осложнений, послеоперационный период протекал легче, а больные восстанавливались быстрее. Предпочтение в данной операции отдавалось людям пожилого возраста, ослабленным и женщинам.

Отдаленные результаты лечения данной категории пациентов показали, что из 280 больных на момент анализа живы - 149 (53,2%). Медиана выживаемости составила $82,9 \pm 12,2$ месяцев, 95% ДИ (59,1 – 106,7). При этом общая пятилетняя выживаемость составила $55,6\% \pm 3,0\%$. При этом, выживаемость больных до 65 лет и после, фактически не различалась. Однако, другие факторы, такие как, степень дифференцировки опухоли, категория T и статус лимфоузлов, были статистически достоверными факторами прогноза. Из 280 больных у 193 (68,9%) больных была выявлена умеренная степень дифференцировки опухоли

(G2), у 87 (31,1%) - низкодифференцированная опухоль (G3). Отмечена существенная разница в годичной, 3-х и 5-летней выживаемости при сравнении обеих групп, медиана выживаемости при G2 составила $99,1 \pm 14,3$ месяца, тогда как при G3 – $36,4 \pm 13,5$ месяцев ($p = 0,003$). При сравнении данных по глубине инвазии опухоли ограниченной мышечной оболочкой (T2) с местнораспространенным процессом (T3-T4) и влиянии ее на отдаленные результаты лечения, показано, что на момент сбора информации при T2-стадии живы 121 (64,0%) больных, а при T3-T4 - 28 (30,8%). При этом у пациентов с T2-стадией медиана выживаемости еще не достигнута, тогда как при местнораспространенном процессе она равнялась $20,4 \pm 5,9$ месяцам ($p = 0,001$). Исследован фактор риска поражения регионарных лимфоузлов, так в данной группе у 35 (12,5%) больных лимфоузлы были поражены опухолевым процессом (N+). Отдаленные результаты показали, что медиана выживаемости при поражении лимфоузлов опухолевым процессом составила $15,2 \pm 2,5$ месяца, а общая 5-летняя выживаемость составила $19,3 \pm 7,9\%$.

Согласно рекомендациям ЕАУ, с целью улучшения результатов лечения миРМП использование НАПХТ (цисплатин содержащую) перед радикальной цистэктомией у пациентов с T2-T4a стадиями приводит к увеличению 5-летней выживаемости на 5-8%. В нашей работе НАПХТ проведена 60 пациентам перед радикальной цистэктомией (в 25 случаях в самостоятельном, а в 35 – в комбинации с лучевой терапией). Во всех случаях использовалась стандартная схема GP (гемзар-цисплатин), которая хорошо переносилась пациентами. Всего назначалось от 2 до 4 курсов НАПХТ. Наблюдались гематологические осложнения в виде умеренной анемии, лейкопении и тромбоцитопении (от 8 – до 32%), не потребовавшие коррекции. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в виде тошноты и рвоты 1 и 2 степени тяжести, отмечались у 18 (72%). Кардиотоксичность в виде синусовой тахикардии отмечена у 2 пациентов (8%). Несмотря на имевшее место токсические проявления

химиотерапии, увеличение перерыва между курсами химиотерапии не потребовалось, так как в большинстве случаев выраженность их была незначительной. Проведение системной неоадьювантной полихимиотерапии позволило добиться объективной эффективности равной 60%.

После проведения НАПХТ всем пациентам очередным этапом выполнено радикальное хирургическое лечение. Всем пациентам оценен лечебный патоморфоз. Морфологически подтвержденный ответ опухоли на химиотерапию в виде лечебного патоморфоза III-IV степени имел место у 40% пациентов. Отдаленные результаты терапии показывают 5-летнюю выживаемость в группе НАПХТ+РЦЭ равную 60%, тогда как в группе без неоадьювантной терапии - 57,6%. Мы также наблюдали зависимость выживаемости пациентов от уровня факторов риска при категориях G2/G3, T2/T3-T4, N0/N+ которые коррелировали с общими данными для всех больных с миРМП, за небольшим исключением, где статистическая достоверность отмечена только для категории N0/N+ ($p = 0,006$).

Из 280 пациентов с миРМП, которые были подвергнуты ординоуносящему лечению, 35 проведена радикальная операция с предшествующей неоадьювантной мультимодальной терапией, включающей в себя 2-4 курса полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапии (СОД 40Гр). В целом, все пациенты перенесли комплексную мультимодальную терапию с небольшим токсическим эффектом, чуть более выраженной, чем при НАПХТ+РЦЭ. Так, гематологическая токсичность в виде анемии наблюдалась у 22 пациентов (62,8%), в 2 случаях потребовало назначения гемотрансфузии. В данной ситуации анемия развилась на фоне имвшей место длительной гематурии, у которых были признаки скрытой анемии за счет сгущения крови. В 7 случаях (20%) наблюдалась лейкопения, только одному из них понадобилось введение колониостимулирующих факторов. На фоне лучевой терапии осложнения наблюдались у 11 пациентов в виде гастроинтестинальных осложнений, циститов и ректитов. Все побочные явления не сильно отличались между группами

неoadьювантной полихимиотерапии и химиолучевой терапии, и не превышали данные, опубликованные в специальной литературе. Химиолучевой компонент мультимодальной терапии привел к объективной клинической эффективности лечения в 68,6%. После проведения неoadьювантной химиолучевой терапии, согласно схеме лечения была выполнена радикальная цистэктомия. Осложнения периоперационного периода, чаще были представлены местными воспалительными процессами. На наш взгляд, такая тенденция обусловлена снижением резистентности организма ввиду снижения общего иммунитета за счет предшествующего противоопухолевого лечения. Интраоперационно обращала на себя внимание несколько повышенная кровоточивость тканей, затруднение лимфодиссекции за счет имевшего место фиброзных изменений клетчатки. У всех пациентов данной группы оценен лечебный патоморфоз. Эффективность лечения, подтвержденная исследованием терапевтического патоморфоза, составила 85,7% с частотой III и IV степени регрессии у 51,4% больных.

Проведена оценка отдаленных результатов лечения в данной группе с применением мультимодальной терапии. На момент сбора информации были живы 14 больных (40,0%). Медиана выживаемости составила 50,1 месяцев. Общая пятилетняя выживаемость – 41,3. При оценке факторов риска были выявлены статистически значимые преимущества у пациентов в возрастной группе старше 65 лет и у пациентов с умеренно-дифференцированными опухолями. При сравнении других факторов риска (категории T и G) статистической разницы выявлено не было. Как видно из представленных данных, проведение органоуносящей мультимодальной терапии не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с одной радикальной цистэктомией, а наоборот ухудшило прогноз.

Большой раздел в нашем исследовании был посвящен результатам лечения всех пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых органосохранному лечению (мультимодальная терапия с соблюдением и

нарушением протокола, 65 пациентов). Мультимодальная терапия представляет собой комбинацию следующих видов лечения: операция, химиотерапия и лучевая терапия. Согласно различным литературным источникам (рекомендации ЕАУ, 2016год), у отобранных пациентов сочетание всех этих методов может привести к эффективности, сопоставимой с органоуносящим лечением (радикальной цистэктомией). В нашей работе мы решили отследить выживаемость у пациентов с мРМП, кому проведена органосохранная мультимодальная терапия. При этом общая одногодичная выживаемость была довольно высокой и составила 84,62%, трехлетняя – 51,9%, а пятилетняя 38,1%. В данной подгруппе так же, как и в других, прогностически значимыми факторами являлись степень дифференцировки, глубина инвазии и статус поражения лимфоузлов, где по сравнимым показателям наблюдалось преимущество в выживаемости по факторам T2, G2, N0 по сравнению с T3-T4, G3, N+ соответственно. Но исследование показало, что только по степени дифференцировки опухоли G2 в сравнении с G3 разница оказалась достоверной. Так, к примеру, 5-летняя выживаемость при G2 составила 46,3%, что было значительно выше, чем при G3 (24,9%). В отношении возраста, среди пациентов, кому выполнено органосохранное лечение, отмечены лучшие результаты органосохранного лечения в старшей возрастной группе (медиана выживаемости среди пациентов моложе и старше 65 лет - 29,6 и 58,3 месяца соответственно), однако, статистически разница оказалась не достоверной.

Далее, мы отследили варианты лечения в подгруппах органосохранного лечения. Хотелось бы отметить, что основным условием являлось полное удаление всех видимых образований мочевого пузыря. В обеих подгруппах переносимость химиолучевого этапов лечения были удовлетворительными. Токсические проявления химиотерапии были незначительны, что не приводило к увеличению перерыва между курсами химиотерапии. Лучевые реакции были преходящими, не столь выраженными и купировались медикаментозно. В

среднем степень лучевых реакций не превышала 1,4 балла по шкале RTOG. Эффективность лечения нами оценивалась однократно, после 1-го этапа лучевой терапии (40Гр). В подгруппе пациентов, где выполнен протокол лечения, проведение мультимодальной химиолучевой терапии позволило добиться объективной эффективности равной 71,9%. А в подгруппе с нарушенным протоколом лечения частота объективного ответа была ниже на 20,4% и составила 51,5%.

Отдаленные результаты лечения в подгруппе с выполненным протоколом показали медиану выживаемости равной 50,8 месяцам, 5-летняя выживаемость составила 48,2%. В подгруппе больных с нарушением протокола, медиана выживания составила лишь 27,0 мес. Общая 5-летняя выживаемость в этой подгруппе равнялась 29,5%.

Мы определяли прогностическую значимость некоторых видов иммуногистохимических маркеров при миРМП в группе органосохранного лечения, кому была выбрана тактика мультимодальной терапии. Уровни экспрессии иммуногистохимических маркеров определены в тканях опухоли у 32 пациентов с миРМП. Выявлена высокая пролиферативная активность Ki-67 у половины пациентов, из них 62,5% были пациенты с T2 и 37,5% с T3-T4-стадией; рассмотрение по степени дифференцировки показало 81,2% с умеренной степени дифференцировки G2 и 18,8% - с G3. При этом, у пациентов с высокой пролиферативной активностью Ki-67 отмечено снижение общей выживаемости до 20% на момент сбора информации, с медианой выживания 26,3 месяца. Относительный риск смерти у них был в 4,53 раза выше чем в группе пациентов с низкой пролиферативной активностью Ki-67 (14% и менее), где выживаемость составила 82,4%, а медиана еще не была достигнута ($p=0,01$).

Высокая экспрессия белка апоптоза p53 (ядерное окрашивание более чем 5% опухолевых клеток) наблюдалась у 65,6% (21 пациентов). Данный уровень экспрессии p53 при категории T в 76,2% составили пациенты с T2 и в 23,8% с T3-

T4 опухолями, а со степенью дифференцировки опухоли в 76,2% у пациентов с G2 и 23,8% - с G3. Отдаленные результаты показали общую выживаемость 38,1%, медиану выживаемости - 31,8 месяцев, а относительный риск смертельного исхода был в 3,41 раза больше в группе с высокой экспрессией p53. В то же время в группе с низким уровнем белка апоптоза p53 общая выживаемость составила 81,8%, а медиана – 109,7 месяцев. Разница была статистически достоверной ($p=0,01$)

При рассмотрении Bcl-2 высокий уровень экспрессии (более 10 %) наблюдался всего у 12,5% пациентов, при этом в половине случаев они представлены пациентами с T2, в половине с T3-T4, а если смотреть по степени дифференцировки опухоли (категория G) высокая экспрессия данного белка была в половине случаев у пациентов с G2, в половине - с G3. Медиана выживаемости в случае с высокой экспрессией данного белка составила 21,4 месяца, в то же время у больных с низкой экспрессией - 88,9 месяцев. В виду малой выборки достоверность не была подтверждена ($p=0,07$).

Таким образом, высокая экспрессия Ki-67, p53 и Bcl-2 маркеров коррелирует с низким прогнозом выживаемости. Установлена прямая корреляционная зависимость между Ki67 и P53 с коэффициентом корреляции 0,46. В группах с высоким значением Ki67, значения P53 были также высокими. Линейной зависимости исследуемых белков с BCL2 установлено не было. При коэкспрессии двух и трех маркеров выживаемость значительно снижалась и медиана выживаемости была 31,8 и 3,0 месяца соответственно, при этом относительный риск смертельного исхода был более чем в 7 раз выше.

Обобщив все полученные данные, мы решили проанализировать, какой из вариантов лечения миРМП имеет преимущества в выживаемости, а также оценить значение использованных нами факторов риска на отдаленные результаты лечения. Анализ всех 345 цензурируемых пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, независимо от проведенного лечения (органо-сохранный

или органо-уносящий), показал достоверные различия между факторами риска. Так, у пациентов старше 65 лет медиана выживания оказалась выше, чем у тех, кто моложе 65 лет (82,9 в сравнении с 66,4 месяцами соответственно). При этом, относительный риск смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет - различия достоверны ($p < 0,01$). Степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии (категория T) и поражение лимфоузлов являются достоверными предикторами дальнейшего прогнозирования заболевания (при всех указанных параметрах $p < 0,01$). Так, медиана выживания при умеренно-дифференцированных опухолях (G2) составила 88,9 месяцев (при G3 – 34,5 месяцев), и относительный риск смерти в этой группе на 31% оказался ниже, чем при низкодифференцированных опухолях. Глубина инвазии опухоли (T) также имеет решающее значение, влияющее на продолжительность жизни пациентов. Категория T2 (опухоль прорастает только мышечную оболочку мочевого пузыря) на 44% имеет меньший относительный риск смерти, чем при глубине инвазии опухоли T3-T4. Медианы выживания в этих группах значительно разнятся (119,8 и 20,4 месяцев соответственно). При наличии пораженных лимфоузлов (N) медиана выживания составила всего 16,5 месяцев, тогда как при отсутствии поражения – 86,1 месяцев. Относительный риск смерти на 40% меньше при отсутствии поражения лимфоузлов опухолью.

Нами подтверждено, что общепринятый стандарт лечения – радикальная цистэктомия имеет достоверные преимущества в выживаемости пациентов. Так, медиана выживания в данной группе составила 82,9 месяцев, по сравнению с теми, кому не была проведена данная методика лечения (медиана выживания 43,4 месяца), а относительный риск смерти был на 26% меньше.

Проведение полихимиотерапии и лучевой терапии в некоторых ситуациях также может влиять на дальнейший прогноз, хотя еще нет убедительных данных о преимуществе этих методов лечения на выживаемость больных. Использование ПХТ и ДЛТ увеличивало медиану выживания на 13,6 и 3,3 месяца

соответственно, хотя относительный риск смерти при использовании данных методов оказался хуже на 5% при проведении химиотерапии и на 23% хуже при проведении лучевой терапии у данной категории пациентов. Сравнительный анализ показывает отсутствие достоверности данных фактов ($p=0,35$ и $p=0,07$).

Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органоуносящего лечения показал преимущество выполнения радикальной цистэктомии сразу, по сравнению с отсроченным его выполнением (медиана выживаемости 82,9 и 50,0 месяцев соответственно). Относительный риск смерти для немедленного выполнения был на 16% ниже, чем для отсроченного выполнения, хотя достоверность данных фактов оказалась не достаточной ($p=0,13$). Применение полихимиотерапии в неoadьювантном режиме повышало медиану выживаемости на 16,1 месяцев, и уменьшало риск смертельных исходов на 6%, хотя достоверность данных фактов также была под сомнением ($p=0,4$). В подгруппе НАПХТ +ДЛТ наоборот, пациенты, кому не проводили данный вид лечения имели на 34% меньше риска смерти при почти одинаковой медиане выживаемости и имели доказательную основу ($p=0,05$). Данный факт также указывает в пользу раннего выполнения радикальной цистэктомии при выявлении миРМП и отсутствии преимуществ использования ДЛТ при органоуносящем лечении.

Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах органосохранного лечения показал, что соблюдение всей схемы протокола лечения уменьшает риск смерти на 40%. В отдельности, использование полихимиотерапии снижает риск смерти на 41%, а при лучевой терапии – на 35%. В группе органосохранного лечения, также как и в других группах, достоверными факторами риска являются степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии и состояние регионарных лимфоузлов. Возраст не является фактором риска и не должен быть решающим в выборе того или иного метода лечения.

Сравнительный анализ отдаленных результатов при различных вариантах лечения показал интересные данные. Так, в целом риск смерти оказался выше на 35% при органосохранном подходе по сравнению с органонуносящим лечением ($p=0,01$). Это касалось почти всех факторов риска при сравнении двух подходов лечения, за исключением положительных лимфоузлов, где преимущество было в пользу органосохранного лечения на 3%, однако достоверность не подтверждена ($p=0,93$).

Проведено сравнение всех вариантов лечения между собой, которые в целом подтверждают все выше сказанное. В целом органонуносящее лечение имело преимущества над органосохранным лечением.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного анализа, направленных на повышение эффективности лечения мышечно инвазивного рака мочевого пузыря, можно сделать следующие выводы:

1. За 10-ти летний период (2004-2013 гг.) исследования в республике зарегистрировано 6174 больных раком мочевого пузыря, что составляет 2,07% в структуре злокачественных опухолей. Динамика заболеваемости РМП населения республики за 10 лет имеет тенденцию к снижению от 4,0‰ в 2004 году и 4,1-4,2‰ в 2005 году до 3,8‰ (интенсивный показатель) и 3,6‰ (стандартизованный показатель) в 2013 году. РМП значительно чаще диагностировался среди мужчин, чем женщин. Среднегодовой интенсивный показатель заболеваемости мужского населения за изучаемый период составил $6,5 \pm 0,0$ ‰, стандартизованный – $8,0 \pm 0,1$ ‰, аналогичные показатели заболеваемости женского населения соответственно $1,4 \pm 0,0$ ‰ и $1,2 \pm 0,1$ ‰. В 2004-2005 гг, при расчете на оба пола, РМП занимал 15 ранговое место, постепенно снижаясь в рейтинге онкозаболеваний он спустился до 18 места (2013г), что говорит об отсутствии роста данной нозологии. Однако, заболеваемость данной патологией у мужчин входит в десятку наиболее часто встречающихся онкопатологий, стабильно занимая 10-е ранговое место (с незначительными колебаниями по годам), а у женщин РМП занимает 19-20 ранговую позицию.

2. Выявлена этническая вариабельность при РМП: высокие уровни заболеваемости отмечены среди русских, по сравнению с коренными жителями – казахами, практически по всех регионах. По северо-центральному региону интенсивные показатели заболеваемости среди казахского населения составляли 1,9‰, а у русских – 8,7‰, в восточном регионе – 1,9‰ у казахов и

9,5‰ у русских, в южном регионе – 1,2‰ и 9,0‰, в западном регионе – 1,3‰ и 8,8‰, соответственно.

Повозрастные показатели заболеваемости РМП были наиболее высокими в группе пожилых – 70 лет и старше. Практически во всех регионах характерен унимодальный рост с пиком заболеваемости в возрастных группах 70 лет и старше. Удельный вес пациентов (оба пола) в данной возрастной группе составлял 44-45% в г.Алматы и Жамбылской области, 36,3% в ЮКО и Кызылординской области, 25-26% в Алматинской и Мангистауской областях. Наиболее высокой была доля пациентов РМП (70 лет и старше) в ЗКО – 63,4%.

3. Наиболее высокие показатели заболеваемости РМП были зарегистрированы в Северо-Казахстанской (7,7‰), Костанайской (7,0‰) областях. Средние уровни заболеваемости зарегистрированы в г.Алматы, Карагандинской, Павлодарской и Акмолинской областях, где они достигали 5,0 – 5,7 на 100 тысяч соответствующей популяции. Наиболее низкими показателями заболеваемости раком мочевого пузыря отметились Южно-Казахстанская (1,4‰), Атырауская (1,4‰), Мангистауская (1,9‰) области.

4. Ежегодно, согласно данным канцер-регистра РК, выявляется более 600 новых случаев раков мочевого пузыря (около 4,0 на 100 тыс. населения). Отмечено снижение смертности от данной патологии с 2,2‰ (в 2005г.) и до 1,2‰ (в 2016 году), годичной летальности с 23,4% (в 2007г.) до 14,4% (в 2016г.) и увеличение 5-летней выживаемости пациентов с 37,4% (в 2005г.) до 45,3% (в 2016г.). За исследованные годы выявлено увеличение охватом лечения больных РМП с 54,2% (в 2005г.) до 92% (в 2016г.) среди лиц с впервые выявленным заболеванием. Наблюдается увеличение контингента больных, состоящих на учете (с 2392 пациентов в 2005 году до 3586 в 2016 году), что говорит в пользу эффективности проводимого лечения данной категории пациентов.

5. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с миРМП, подвергнутых лечению в нашем отделении, составила 52,5%±2,8%. Медиана выживаемости

составила 74,0 месяцев \pm 9,76 мес., с 95% ДИ (54,9 – 93,2). Значимыми прогностическими факторами риска могут служить степень дифференцировки опухоли G, глубина инвазии опухоли – T, статус региональных лимфатических узлов – N. Результаты проведенных обследований показали достоверность статистических данных в отношении вышеназванных факторов прогноза ($p=0,001$). Для выбора метода лечения возраст сам по себе не является противопоказанием. При распределении пациентов с миРМП по возрасту оказалось, что относительный риск смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет ($p < 0,01$).

Относительно факторов риска отмечена существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3 опухолевыми дифференцировками у пациентов (88,9 и 34,5 месяца соответственно), 5-летняя выживаемость при умеренной степени дифференцировки опухоли была выше на 13,6% ($59,1 \pm 3,3\%$), а относительный риск смерти на 31% меньше чем при G3; Общая пятилетняя выживаемость при T2 была равна $59,6 \pm 3,4\%$, а при T3-4 - $37,5 \pm 4,7\%$, выявлена существенная разница в медиане выживаемости (119,8 и 20,4 мес. соответственно), относительный риск смертельного исхода при локализованном процессе меньше на 44%; Общая пятилетняя выживаемость при отсутствии поражения лимфоузлов была равна $56,4 \pm 3,0\%$, а при положительном статусе – $22,1 \pm 7,6\%$, соответственно, была отмечена существенная разница в медиане выживаемости (86,1 и 16,5 месяца), относительный риск смерти при N+ оказался на 40% выше, чем при отсутствии поражения лимфоузлов опухолевым процессом.

6. Наилучшие результаты были получены у пациентов кому выполнено ординоуносящее лечение, где медиана выживаемости составила $82,9 \pm 12,2$ месяцев, а 5-летняя выживаемость $55,6 \pm 3,0\%$. Сравнительный анализ различных вариантов лечения миРМП показал, что при радикальной цистэктомии относительный риск смерти на 26% ниже, чем у пациентов, которым не проводилась данная операция. Выполнение радикальной цистэктомии,

немедленно или отсроченно, показало преимущества для немедленного выполнения данной операции (медиана выживаемости 82,9 и 50,0 мес. соответственно). Относительный риск смерти для немедленного выполнения был на 16% ниже, чем для отсроченного выполнения, хотя достоверность данных фактов оказалась не достаточной ($p=0,13$).

7. В группе органоуносящего лечения проведение неoadьювантной полихимиотерапии привело к морфологически подтвержденному ответу опухоли на химиотерапию в виде лечебного патоморфоза III-IV степени у 40% пациентов, в то время как зарегистрированный клинически объективный эффект на проводимое лечение был отмечен в 60% случаев. Общая пятилетняя выживаемость в данной группе составила $60,0 \pm 9,8\%$. Применение полихимиотерапии в неoadьювантном режиме повышало медиану выживаемости на 16,1 месяцев чем в группе самостоятельной радикальной цистэктомии, составив 58,9 месяцев, и уменьшало риск смертельных исходов на 6%, хотя достоверность данных фактов не подтверждена ($p=0,4$).

8. В группе органоуносящего лечения непосредственная клиническая эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии миРМП составила 68,6%. Эффективность лечения, подтвержденная исследованием терапевтического патоморфоза, составила 85,7% с частотой III и IV степени регрессии у 51,4% больных. Однако отдаленные результаты лечения показали худшие результаты чем в группе самостоятельной радикальной цистэктомии и радикальной цистэктомии с неoadьювантной химиотерапией. Медиана выживаемости составила $50,1 \pm 13,9$ месяцев, а общая пятилетняя выживаемость – $41,3 \pm 8,6\%$.

9. Органосохранное лечение с комплексной терапией способствовало медиане выживаемости равной $43,4 \pm 14,2$ месяца, а общая 5-летняя выживаемость составила $38,1 \pm 7,1\%$. Проведение мультимодального лечения, включающее в себя комплексную терапию (ТУР+ПХТ+ДЛТ) является эффективным при четком соблюдении всех этапов лечения. При соблюдении данного протокола медиана

выживаемости составляет 50,8 месяцев, тогда как при не соблюдении – 27 месяцев. Относительный риск смерти был на 40% ниже при соблюдении протокола, достоверность различий $p=0,003$.

10. Иммуногистохимическое определение маркеров Ki67, bcl-2 и p53 в опухолевой ткани при миРМП позволило выявить значимые факторы прогноза. Прогноз выживаемости при Ki67- и p53-положительных опухолях достоверно хуже, относительный риск смертельного исхода соответственно в 4,53 и в 3,41 раза выше. Коэкспрессия двух и трех положительных маркеров значительно ухудшает прогноз, увеличивая риск смертельного исхода более чем в 7 раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Органам здравоохранения (Министерству здравоохранения РК, Каз НИИОР, онкологическим диспансерам) необходимо провести меры по повышению онкологической настороженности по РМП, одного из наиболее распространенных опухолей в онкоурологии. С этой целью рекомендовано: систематически повышать квалификацию врачей посредством регулярных практических занятий, семинаров и лекций.

2. При проведении профилактических осмотров необходимо уделить пристальное внимание группе населения, наиболее подверженной риску РМП – лицам старше 60 лет, особенно среди мужчин.

3. Полученные статистические данные по показателям заболеваемости, при РМП могут быть использованы в теоретической и практической онкологии, а также в аспектах первичной профилактики.

4. В качестве стандарта лечения миРМП необходимо придерживаться стандартов лечения и проводить радикальную цистэктомию как можно раньше, независимо от возраста больных. Использование неоадьювантной химиотерапии при органоуносящем лечении может улучшить результаты лечения, приводя к увеличению медианы выживаемости. Проведение лучевой терапии перед радикальной цистэктомией не приводит к улучшению результатов лечения, наоборот, за счет отсрочки своевременной операции ухудшает прогноз.

5. При проведении органосохранного лечения миРМП отдаленные результаты хуже, чем при радикальной цистэктомии. Основное требование при проведении органосохранного лечения – полное удаление опухоли и проведение мультимодального лечения, включающего в себя комбинацию операции + 2-4 курсов полихимиотерапии (цисплатин-содержащей) + ДЛТ. В ходе лечения по данной схеме необходимо контрольное обследование, где в случае остаточной опухоли показано проведение радикальной цистэктомии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Шукри С.Х. Надпузырная деривация мочи при цистэктомии /С.Х. Аль-Шукри, Н.Н.Мамаев, И.А.Корнеев, В.В.Козлов //В кн.: Рак мочевого пузыря; Матер, конф., 21-22 мая 1998 г. Ростов-на-Дону, 1998. - С. 4-5.
2. Аляев Ю.Г. Оценка кровообращения стенки мочевого пузыря при опухоли /Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, А.В.Амосов и др. //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 41-42.
3. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. 14.00.14/ Москва, 2009. Автореферат на соискание учёной степени доктора медицинских наук. 164 с.
4. Аполихин О.И. Организация помощи больным раком мочевого пузыря в Российской Федерации и пути ее улучшения на основе стандартизации лечебно-диагностического процесса /О.И. Аполихин, И.В. Чернышев, Е.П. Какорина // Урология. – 2003. - № 4. - С. 9-14.
5. Арзыкулов Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2004 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, А.Ж.Махатаева, С.И.Игисинов // Алматы, 2005. – 66 с.
6. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, А.Ж.Махатаева, Г.Т.Сейсенбаева //Алматы, 2006. – 55 с.
7. Арзыкулов Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2006 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, А.Ж.Махатаева, Г.Т.Сейсенбаева //Алматы, 2007.– 52 с.
8. Арзыкулов Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2007 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, С.И.Игисинов, А.Ж.Махатаева, Г.Т.Сейсенбаева //Алматы, 2008. – 52 с.

9. Арзыкулов Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2008 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, С.И.Игисинов, А.Е.Ажмагамбетова, А.Ж.Махатаева, Г.Т.Сейсенбаева //Алматы, 2009. – 100 с.
10. Арзыкулов Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2009 год: статистические материалы. /Ж.А.Арзыкулов, Г.Д.Сейтказина, С.И.Игисинов, А.Е.Ажмагамбетова, А.Ж.Махатаева, Г.Т.Сейсенбаева //Алматы, 2010. – 108 с.
11. Болотина Л.В. Химиотерапия в лечении распространенного рака мочевого пузыря / Л.В. Болотина //Автореф. Д.м.н., 2008. – Москва. - ВАК РФ 14.00.14. – 35 с.
12. Болотина Л.В. Гемцитабин в лечении распространенного рака мочевого пузыря. / Л.В. Болотина, В.И. Борисов // Российский онкологический журнал. – 2002, №2, стр. 14-16.
13. Болотина Л.В. Гемцитабин при местно-распространенном и/или метастатическом раке мочевого пузыря. / Л.В.Болотина, Т. Сцацел //Современная онкология. – 2002, №2, стр. 43-49.
14. Васильченко М.И. Новый способ надпузырного отведения мочи /М.И. Васильченко, Н.Ф. Сергиенко, Ю.В. Алифанов // Тез. докл. науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М., 2001. - С. 142.
15. Волкова Г.А. Соответствие диагностических возможностей и объема лечебных мероприятий при раке мочевого пузыря /Г.А. Волкова // Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 72.
16. Воробцова И.Е. [Сравнительная оценка информативности urovysion и aurka fish анализов клеток осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря](#) /И.Е. Воробцова, Е.Д. Коузова, И.С. Колесникова //Вопросы онкологии.— 2013.—Т. 59, № 4.—С.483—486.

17. Гадзиян М. В. Новые подходы к лечению поверхностного рака мочевого пузыря с неблагоприятными прогностическими признаками /М. В. Гадзиян, Ю. С. Сидоренко, Е. М. Франциянц и др. //Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т.27. - №3. –С. 70-73.
18. Гадзиян М. В. Оценка уровня эндогенной интоксикации больных поверхностным раком мочевого пузыря с неблагоприятными факторами прогноза после различных видов комплексного лечения /М.В. Гадзиян, Ю.С. Сидоренко, Е. М. Франциянц и др. //Сб. тезисов XII Международной научной конференции и III Международной научной онкологической конференции 29 апреля-7 мая 2008г - Израиль - Часть II - С 214-218.
19. Галеев Р.Х. Ближайшие и отдаленные результаты различных способов тонкокишечной пластики мочевого пузыря при раке /Р.Х. Галеев, Р.Ю. Муниров // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 32-33.
20. Гасанов Н.Г. К выбору кишечного трансплантата для замещения мочевого пузыря после радикальной цистэктомии /Н.Г. Гасанов // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 35-36.
21. Горелов С.И. [Фотодинамическая диагностика рака мочевого пузыря с применением фотодитазина](#) / С.И. Горелов, Е.З. Щербаковский // [Врач-аспирант](#).—2012.—Т. 54, № 5.2.—С.267—275.
22. Гориловский Л.М. Рак мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста / Л.М. Гориловский // Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. -С. 38-41.

23. Гоцадзе Д.Т. Отдаленные результаты континентного отведения мочи на кожу в детубуляризованный тонкокишечный резервуар /Д.Т. Гоцадзе // Урология. – 2003. -№4. – С. 18-22.
24. Григорьев Е.Г. [Магнитно-резонансная томография в диагностике рака мочевого пузыря](#) / Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин // [Бюллетень сибирской медицины](#). – 2012. – Т. 11, № 5. – С.41-42.
25. Григорьев Е.Г. [Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики \(обзор литературы\)](#) /Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин [и др.] // [Сибирский онкологический журнал](#).—2013.—№ 3.— С.75—81.
26. Давидов М.Я. Лечение рака мочевого пузыря /М.Я. Давидов // Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 17-18.
27. Даренков С.П. Выбор метода деривации мочи при инвазивном раке мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / С.П. Даренков //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 82-83.
28. Даренков С.П. Результаты радикальной цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря /С.П. Даренков // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 44.
29. Даренков С.П. Показания к одномоментной и отсроченной уретрэктомии после радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря / С.П. Даренков, М.Л. Горилловский, И.В. Чернышев, Н.А. Акматов // Урология. – 2003. - № 5. - С. 5-8.
30. Девятков А.С. Роль ультразвуковой доплерографии в диагностике урологических заболеваний / А.С. Девятков, С.Ф. Кучиц, В.И. Романчук, Г.В.

- Сидоренко// Тез. докл. науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М., 2001.-С. 151-152.
- 31.Державец Л.А. [Значимость лабораторных показателей для определения количества опухолевых очагов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря](#) / Л.А. Державец // [Современные технологии в медицине](#).— 2012.—[№ 3](#).—С.36—40.
- 32.Джабаров А.Ф. Оперативное лечение рака мочевого пузыря /А.Ф. Джабаров, М.А. Гущин // "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний": Матер. 2-й Всерос. науч. конф. с участ. стран СНГ, 21-22 нояб. 1997 г. Обнинск, 1997.-С. 26 - 28.,
- 33.Долгушин Б.И. [Стандарты проведения КТ- и МРТ-исследований в онкологии с использованием внутривенного контрастного усиления](#) / Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин, А.Б. Лукьянченко [и др.] // [Медицинский алфавит](#).— 2012.—Т. 2, [№ 8](#).—С.10—18.
- 34.Енгальчев Ф.Ш. [Уродинамические методы исследования в оценке результатов органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря](#) /Ф.Ш. Енгальчев, Н.Г. Галкина // [Онкоурология](#).—2012.—[№ 3](#).—С.51—55
- 35.Зеленова О.В. [Клинико-экономический анализ различных видов комбинированного и комплексного лечения рака почки, рака предстательной железы и мочевого пузыря](#) / О.В. Зеленова // [Медицинские технологии. Оценка и выбор](#).—2012.—[№ 2](#).—С.16—29.
- 36.Зеленова О.В. [Клинико-экономический анализ стоимости различных видов комбинированного лечения резектабельных форм инвазивного рака мочевого пузыря](#) / О.В. Зеленова, Л.В. Болотина // [Паллиативная медицина и реабилитация](#).—2012.—[№ 2](#).—С.50—54.
- 37.Иванов С.Д. [Предиктивные биохимические маркеры ответа на лучевую и химиолучевую терапию онкологических больных](#) /С.Д. Иванов // [Биомедицинская химия](#).—2012.—Т. 58, [№ 6](#).—С.635—650.

- 38.Иванцов А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / О.А.Иванцов, Д.Е.Мацко //Практическая онкология. – 2011. – Т.12. – С.193
- 39.Имамвердиев С.Б. [Возможности трансабдоминального и трансректального ультразвукового исследования в диагностике и определении степени инвазии рака мочевого пузыря](#) / С.Б. Имамвердиев, Э.Д. Гасымов, В.Я. Абдурагимова, Э.Н. Эфендиев / [Медицинские новости](#).—2013.—№ 4.— С.74—76.
- 40.Исаева С.Н. [Неoadъювантная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря](#) /С.Н. Исаева, С.П. Селиванов, Е.В. Удуг [и др.] // [Бюллетень сибирской медицины](#).—2012.—Т. 11, № 2.—С.101—104.
- 41.Каприн А.Д. Мониторинг за больными раком мочевого пузыря /А.Д. Каприн, В.В. Борисов, А.А. Костин //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. -С. 60-61.
- 42.Карякин О.Б. Диагностика и лечение метастазов рака мочевого пузыря /О.Б. Карякин, Г.Н. Гришин, Т.В. Володина // Урол. и нефрол. 1997. - № 2. - С. 2225.
- 43.Клинический протокол диагностики и лечения «Рак мочевого пузыря» (утвержден Протоколом заседанием Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК от 7 апреля 2010г №239, с изменениями от 25.12.2012; 30 октября 2015г. №14):<http://www.rcrz.kz>
- 44.Коган М.И. [Ретроспективный анализ результатов радикальной цистэктомии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря](#) /М.И. Коган, О.Н. Васильев // [Онкоурология](#).—2012.—№ 1.—С.43—49.
- 45.Коган М.М. Какова роль цистэктомии "спасения" в хирургии рака мочевого пузыря? / М.М. Коган, В.А. Перепечай // В кн.: Рак мочевого пузыря; Матер. 4-й Всерос. конф. М., 2001. - С. 112-113.

46. Колесников Г.П. Морфологические критерии прогноза течения рака мочевого пузыря / Г.П. Колесников // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний" Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. -Обнинск, 2003. С. 66.
47. Колесников Г.П. Хирургическое и комбинированное лечение инвазивного рака мочевого пузыря /Г.П. Колесников //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. -С. 31-32.
48. Комяков Б.К. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий /Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. // Урология. 2003. - № 4. - С. 15-18.
49. Комяков Б.К. Замещение мочевого пузыря желудком после радикальной цистэктомии / Б.К. Комяков, А.И. Новиков, Мурад Оде. // Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 23.
50. Комяков Б.К. Качество жизни больных после радикальной цистэктомии /Комяков Б.К., Новиков А.И., Прохожев А.Ю., Мурад Оде. // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 75-76.
51. Корнеев И.А. [Карцинома in situ мочевого пузыря](#) /И.А. Корнеев, Д.Б. Батмаев // [Урологические ведомости](#).—2012.—Т. 2, № 1.—С.29—35.
52. Костюк И.П. [Дифференцированная хирургическая тактика при поражении мочевого пузыря у больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями малого таза](#) / И.П. Костюк, А.Ю. Шестаев, К.Г. Шостка [и др.] // [Онкоурология](#).—2012.—№ 3.—С.60—67.
53. Краевский Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. /Н.А. Краевский, А.В. Смольяникова, Д.С.Саркисова. //Москва, 1993 г. Т.145 с.

54. Кунин И.С. [Флуоресцентный анализ в диагностике опухолевого поражения мочевого пузыря](#) /И.С. Кунин, Ю.Э. Наров, С.В. Айдагулова, И.О. Маринкин // [Медицина и образование в Сибири](#).—2012.—№ 4.—С.17.
55. Латыпов В.Р. Осложнения после радикальных операций на мочевом пузыре / В.Р. Латыпов, А.В. Гудков, В.С.Бощенко //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. -С. 34-35.
56. Лелявин К.Б. [Хирургия рака мочевого пузыря: современное состояние проблемы, тенденции развития](#) /К.Б. Лелявин // [Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН](#).—2012.—№ 6.—С.140—146.
57. Лопаткин Н. А. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря /Н.А.Лопаткин, А.Г.Мартов, С.П.Даренков и др. //Урология. - №1. - 2000.
58. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии: В 3 т. М.: Медицина, 1998. -Т. 1 - 304 с.; Т. 2 - 766 с.; Т. 3 - 672 с.
59. Лопаткин Н.А. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря /Н.А.Лопаткин, С.П.Даренков, И.В.Чернышев // Урология. 2003. - № 4. - С. 3-8.
60. Лопаткин Н.А. Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря /Н.А.Лопаткин, А.Г.Мартов, С.П.Даренков // Урол. и нефрол. 1999. - № 1. - С. 26-31.
61. Лопаткин Н.А. Оперативная урология /Н.А.Лопаткин, И.П.Шевцов: Руководство. Л.: Медицина, 1986. - 480 с.
62. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Кан Я.Д. Применение трансуретральной резекции в лечении опухолей мочевого пузыря на стадии pT2a /О.Б.Лоран, Д.Ю. Пушкарь, Я.Д. Кан // В кн.: Рак мочевого пузыря; Матер. 4-й Всерос. конф. М., 2001. - С. 122.

- 63.Мазо Е.Б. Магнитно-резонансная томография в диагностике и стадировании рака мочевого пузыря /Е.Б. Мазо, О.И. Беличенко, М.А. Шария, Д.В. Концедалов // Урология. – 2000. - № 6. – С. 43-45.
- 64.Мартов А.Г. Возможности эндоскопических методов лечения и диагностики инвазивного рака мочевого пузыря / А.Г.Мартов // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 96-98.
- 65.Мартов А.Г. [Узкоспектральная видеофиброцистоскопия в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря](#) /А.Г. Мартов, А.С. Андронов, В.А. Максимов, Д.В. Ергаков // [Уральский медицинский журнал](#).—2012.—[№ 3](#).—С.15—19.
- 66.Матвеев Б. П. Рак мочевого пузыря. /Б.П.Матвеев, К.М.Фигурин, О.Б.Карякин. - М., 2001.
- 67.Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря //В кн.: Клиническая онкоурология. М., 2003. - С. 195-406.
- 68.Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний /Б.П.Матвеев // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний" Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 98.
- 69.Матвеев Б.П. Целесообразна ли неoadъювантная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря /Б.П. Матвеев, К.М.Фигурин // Урол. и нефрол. - 1998.-№6.-С. 42-45.
- 70.Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. /Б.П. Матвеев, К.М. Фигурин, О.Б. Карякин. – М., 2001.-243 с.
- 71.Матвеев Б.П. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря / Б.П. Матвеев, К.М. Фигурин, А.Т.Токтомушев // Урол. и нефрол. 2002. - № 3. - С. 3-5.
- 72.Мириленко Л.В. [Построение номограммы, прогнозирующей метастатическое поражение лимфатических узлов при раке мочевого](#)

- [пузыря по клиническим данным](#) /Л.В. Мириленко, О.Г. Суконко, А.В. Праворов [и др.] // [Онкоурология](#).—2012.—[№ 1](#).—С.49—56.
- 73.Морозов А.В. Замещение мочевого пузыря сегментом кишечника (ортотопическая реконструкция мочевого пузыря) /А.В.Морозов, М.И.Антонов, К.А.Павленко //Урол. и нефрол. 2000. - № 3. - С. 17-22.
- 74.Нургазиев К.Ш. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2010 год: статистические материалы. /К.Ш.Нургазиев, Г.Д.Сейтказина, А.Е.Ажмагамбетова, Г.Т. Сейсенбаева //Алматы, 2011. – 108 с.
- 75.Нургазиев К.Ш. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год: статистические материалы. /К.Ш.Нургазиев, Г.Д.Сейтказина, Д.М.Байпеисов, Г.Т.Сейсенбаева, А.Е.Ажмагамбетова //Алматы, 2012. – 108 с.
- 76.Нургазиев К.Ш. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год: статистические материалы. /К.Ш.Нургазиев, Г.Д.Сейтказина, Д.М.Байпеисов, Г.Т.Сейсенбаева, А.Е.Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова //Алматы, 2013. – 104 с.
- 77.Нургазиев К.Ш. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2013 год: статистические материалы. /К.Ш.Нургазиев, Д.М.Байпеисов, Г.Т.Сейсенбаева, А.Е.Ажмагамбетова, А.Ж. Жылкайдарова, В.Б. Камхен //Алматы, 2014. – 128 с.
- 78.Павлов В.Н. [Маркеры прогноза рецидива и лимфогенного метастазирования рака мочевого пузыря](#) / В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова [и др.] // [Онкоурология](#).—2012.—[№ 1](#).—С.56—62.
- 79.Павлов В.Н. [Молекулярные маркеры прогноза при раке мочевого пузыря](#) /В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Л.З. Ахмадишина [и др.] // [Онкоурология](#).—2012.—[№ 2](#).—С.32—37.
- 80.Переверзев А.С. Прогностические факторы в лечении рака мочевого пузыря / А.С.Переверзев // Матер. 4-й Всерос. конф. М., 2001. – С. 75-76.

- 81.Переверзев А .С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков, 2002. - 304 с.
- 82.Переверзев А.С. Можно ли оспаривать возможность выполнения органосохраняющих операций при раке мочевого пузыря? / А.С.Переверзев // Матер. 4-й Всерос. конф. М., 2001. - С. 73-74.
- 83.Понукалин А.Н. [Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря](#) / А.Н. Понукалин, В.М. Попков, Н.Б. Захарова, В.Ю. Михайлов // [Медицинский вестник Башкортостана](#).—2013.—Т. 8, № 2.—С.213—217.
- 84.Попов А.М. Варианты органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря / А.М.Попов, О.Б.Карякин // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 128.
- 85.Роман Л.Д. [Пути снижения числа поздних послеоперационных осложнений у пациентов после удаления мочевого пузыря](#) / Л.Д. Роман, Л.А. Васильев, А.Ю. Шестаев [и др.] // [Terra medica](#).—2012.—№ 1.—С.42—47.
- 86.Русаков И.Г. Химиотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / И.Г. Русаков, М.П. Головащенко // Онкоурология. – 2011. – Т.7. – Т3. – С.90-94.
- 87.Сафиуллин К.Н. [Комбинированное хирургическое лечение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря](#) /К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин // [Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина](#)—2012.—Т. 23, № 2.—С.40—44.
- 88.Свеклина Т.А. [Выживаемость пациентов с диагнозом мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря в стадии Т2б и Т3а после хирургического лечения](#) /Т.А. Свеклина, В.Н. Крупин // [Медицинский альманах](#).—2012.—№ 4.—С.52—55.
- 89.Свеклина Т.А. [Качество жизни пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в стадии Т2б–Т3а после хирургического лечения](#) /Т.А. Свеклина, В.Н. Крупин // [Онкоурология](#).—2012.—№ 3.—С.55—60.

- 90.Свеклина Т.А. [Характер рецидивирования после органосохраняющего оперативного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря](#) / Т.А. Свеклина, В.Н. Крупин // [Онкоурология](#).—2012.—№ 2.—С.37—40.
- 91.Сидоров В.А. Инвазивный рак мочевого пузыря. Хирургическое лечение /Сидоров В.А. // Автореф. д.м.н., 2004. – Москва. – 46 с.
- 92.Ситдыков Э.Н. Выбор метода оперативного лечения новообразований мочевого пузыря /Э.Н.Ситдыков, М.Э.Ситдыкова, А.Ю.Зубков //Урология. - 2003.-№6. -С. 3-6.
- 93.Старцев В.Ю. Роль магнитно-резонансной томографии при выявлении рака мочевого пузыря /В.Ю. Старцев, С.И. Горелов //Тез. науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. - С. 45-46.
- 94.Табакон А.В. [Лапароскопическая цистэктомия с ортотопической энтеропластикой мочевого пузыря из мини-доступа в лечении больных раком мочевого пузыря](#) /А.В. Табаков, В.Н. Дубровин // [Медицинский альманах](#).—2012.—№ 4.—С.59—63.
- 95.Троянов А.В. [Диагностика и прогнозирование рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря при помощи клинических методов и fish-анализа \(обзор литературы\)](#) / А.В. Троянов // [Онкоурология](#).—2012.—№ 3.—С.43—51.
- 96.Халмурзаев О.А. [Влияние повторной трансуретральной резекции на частоту рецидивов у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря](#) / О.А. Халмурзаев, В.Б. Матвеев, С.Б. Петерсон [и др.] // [Онкоурология](#).— 2012.—№ 2.—С.66—72.
- 97.Чернышев И. В. [Неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака мочевого пузыря](#) / И. Чернышев, Д. Перепечин, А. Ульбашев // [Врач](#).—2012.—№ 11.—С.66—68.

98. Чернышев И.В. Состояние организации помощи больным раком мочевого пузыря в России /Чернышев И.В. //Тез науч.-практ. конф.: "Диагностика и комбинированное лечение больных раком мочевого пузыря". М., 2002. -С. 78-81.
99. Чернышев И.В. [Системная полихимиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака мочевого пузыря](#) /И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин, А.М. Ульбашев // [Врач-аспирант](#).—2012.—Т. 54, № 5.—С.130—138.
100. Чернышев И.В. [Химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака мочевого пузыря](#) / И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин, А.М. Ульбашев // [Вестник Российского научного Центра рентгенорадиологии Минздрава России](#).—2012.—Т. 3, № 12.—С.10.
101. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2009. /Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. – М., 2010.
102. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. Заболеваемость и смертность. /Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. М., 2011.
103. Шавладзе З.Н. [Проспективная оценка эффективности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в определении местного распространения рака мочевого пузыря](#) / З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, Д.В. Неледов, Н.З. Шавладзе // [Радиология - практика](#).—2012.—№ 6.—С.40—48.
104. Шерудило Н.В. [Оптимизация комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря](#) / Н.В. Шерудило, В.А. Бычковских, В.Н. Шерудило, А.В. Бычковских // [Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура](#).—2013.—Т. 13, № 3.—С.146—148.

105. Широкоград В.И. Органоуносящие операции при раке мочевого пузыря /В.И. Широкоград, Г.П. Колесников, О.В. Леонов // "Актуальные вопросы лечения онкологических заболеваний": Матер. V Всерос. науч.-практ. конф., 2-3 окт. 2003 г. Обнинск, 2003. - С. 173-174.
106. Широкоград В.И. Состояние онкоурологической помощи в Москве. /В.И. Широкоград, А.Н. Махсон, О.Я. Ядыков //Онкоурология. – 2013. – Т.3. – С.10-13.
107. Шолохов В.Н. Ультразвуковая томография в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных новообразований мочевого пузыря: Дис. д-ра мед. наук. М.: 2000.
108. Шунько Е.Л. [Основные закономерности развития химио- и радиоиндуцированных первично-множественных злокачественных новообразований](#) /Е.Л. Шунько // [Медицинская наука и образование Урала.](#)—2012.—Т. 13, № 2.—С.159—163.
109. Яненко Э.К. Распространенность рака мочевого пузыря в России и разработка методов его профилактики и лечения /Э.К. Яненко, Л.Г. Кульга, Н.Н. Поповкин // В кн.: Рак мочевого пузыря; Матер. Всерос. науч. конф. - Ростов-на-Дону, 1998. С. 106-107.
110. [Abern M.R.](#) The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. /M.R.Abern, A.M.Dude, M.Tsivian, C.L.Coogan // [Urol Oncol.](#) – 2013. – V. 31(8). – P.1628-34.
111. Ames B. N. [Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake.](#) /B.N. Ames //J Nucleic Acids. 2010 Sep 22;2010.
112. Amirghofran Z. Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2. /Z.Amirghofran, A.Monabati, A.Khezri, Z.Malek-Hosseini //Pathol Oncol Res 2004; 10(3): 154—158.

113. [Apolo A.B.](#) Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. /A.B.[Apolo](#), J.B. [Kim](#), B.H. [Bochner](#), et al. // [Urol Oncol.](#) – 2014. – V. 32(5). – P.637-44.
114. Armstrong B.K. [Risk of cancer associated with residential exposure to asbestos insulation: a whole-population cohort study.](#) / H.D. Law, T.Guiver, P.R. Anderson et al. // [Lancet Public Health.](#) 2017 Nov;2(11):e522-e528.
115. [Atreya Dash.](#) A Role for Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Experience /Dash Atrea, [Joseph A. Pettus](#), [Harry W. Herr](#), et al. // [Cancer.](#) – 2008. – V.113(9). – P. 2471–2477.
116. Babjuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. / W.Oosterlinck, R.Sylvester, et al. // [Eur Urol.](#) – 2011. – V.59. – P.997-1008.
117. [Balar A.V.](#) Neoadjuvant therapy in muscle-invasive bladder cancer: a model for rational accelerated drug development. /A.V. [Balar](#), M.I. [Milowsky](#). // [Urol Clin North Am.](#) – 2015. – V. 42(2). – P.217-24.
118. [Balar A.V.](#) Cytotoxic and DNA-targeted therapy in urothelial cancer: are we squeezed the lemon enough? / A.V. [Balar](#), M.I. [Milowsky](#). // [Cancer.](#) – 2015. – V.15. – N.121(2). – P.179-87.
119. Bejany D.E. [Modified ileocolonic neobladder in a woman with invasive transitional cell carcinoma of the bladder.](#) /D.E. Bejany, N.L. Block // [Br J Urol.](#) – 1995. – V.76(2). – P.269.
120. [Bell D.A.](#) [Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 \(GSTM1\) that increases susceptibility to bladder cancer./](#) D.A. Bell, J.A.Taylor, D.F. Paulson, et al. // [J Natl Cancer Inst.](#) – 1993. – V.85. – P.1159.

121. Benedict W.F. [Low molecular weight cyclin E is associated with p27-resistant, high-grade, high-stage and invasive bladder cancer.](#) /W.F. Benedict, S. Akli, X.O. Zhang, et al. // [Cell Cycle](#). 2012 Apr 1;11(7):1468-76.
122. [Blumentals W.A. Analgesic therapy and the prevention of bladder cancer.](#) /W.A. Blumentals, P.R. Foulis, S.W. Schwartz, et al. // [Urol Oncol.](#) – 2004. – V. 22. – P.11.
123. Boffetta P. [Exposure to silicon carbide and cancer risk: a systematic review.](#) / P.Boffetta, D. Hashim. // [Int Arch Occup Environ Health](#). 2017 Jan;90(1):1-12.
124. [Boorjian S. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor.](#) /S.Boorjian, J.E.Cowan, Konety B.R., et al. // [J Urol.](#) – 2007. – V. 177. – P.883.
125. Booth C.M. [Delivery of perioperative chemotherapy for bladder cancer in routine clinical practice.](#) /C.M.Booth, D.R.Siemens, Y.Peng, et al.//[Ann Oncol.](#) – 2014. – V. 25(9). – P.1783-8.
126. [Borden L.S. Jr. Bladder cancer.](#) /L.S. Jr. Borden, P.E.Clark, M.C.Hall./ [Curr Opin Oncol.](#) – 2003. – V. 15(3). – P.227-33.
127. Bosetti C. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. /C.Bosetti, P.Bertuccio, L.Chatenoud, et al. // [Eur Urol.](#) – 2011. – V.60. – P.1-15.
128. Boström P.J. Sex differences in bladder cancer outcomes among smokers with advanced bladder cancer. / P.J.Boström, S.Alkhateeb, G.Trottier, et al. // [BJU Int.](#) – 2012. – V.109. – P.70-76.
129. [Botelho M.C. Schistosoma haematobium and bladder cancer: what lies beneath?](#) /M.C.Botelho, J.C. Machado, da Costa J.M. // [Virulence.](#) – 2010. – V.1 (2). – P.84-7.

130. Branch R.A. [The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers.](#) /R.A. Branch, J. Weissfeld, D.Gur, et al. //Chest. – 2012. - V.142(3). – P.655-662.
131. [Brennan P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies.](#) /P.Brennan, O.Bogillot, S.Cordier, et al //Int J Cancer. - 2000. – V. 86. – P.289.
132. [Brennan P. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women \(pooled European data\).](#) / P. Brennan, O. Bogillot, E.Greiser, et al. //Cancer Causes Control. – 2001. – V.12. – P.411.
133. Brinkman M.T. Intake of α -linolenic acid and other fatty acids in relation to the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire case-control study. /M.T. Brinkman, M.R. Karagas, M.S.Zens, et al. //Br J Nutr. – 2011. – V.106. – P.1070-1077.
134. Bryan RT. [Red patches during bladder cancer surveillance: to biopsy or not to biopsy?](#) / R.T. Bryan, D. Drejer, J.B. Jensen //Transl Androl Urol. 2018 Apr;7(2):280-282.
135. Büchner F.L. Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. /F.L. Büchner, H.B.Bueno-de-Mesquita, M.M.Ros, et al. //Int J Cancer. – 2011. – V.128. – P.2971-2979.
136. Butler M.A. [The Upper Midwest Health Study: gliomas and occupational exposure to chlorinated solvents.](#) /M.A.Butler, A.M.Ruder, J.N. Yiin, et al. //Occup Environ Med. 2013 Feb;70(2):73-80.
137. Calle E.E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. / E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M.J. Thun //N Engl J Med. – 2003. – V.348. – P.1625-1638.
138. Cancer Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. March 22, 2010. www.cdc.gov/Features/dsCancerStatistics/. June 10, 2011.

139. [Case R.A. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. / R.A. Case, M.E.Hosker, D.B. McDonald, et al.//Br J Ind Med. – 1993. – V.11. – P.75.](#)
140. [Castaño-Vinyals G. Air pollution and risk of urinary bladder cancer in a case-control study in Spain. /G. Castaño-Vinyals, K.P. Cantor, N.Malats, et al. //Occup Environ Med. – 2008. – V. 65. – P.56.](#)
141. [Castellan M. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. /M. Castellan, R.Gosalbez, M.Perez-Brayfield, et al. //J Urol. – 2007. – V.178. – P.1771.](#)
142. [Chen C.H. Clinicopathological characteristics and survival outcome of arsenic related bladder cancer in Taiwan. / C.H. Chen, H.Y. Chiou, Y.M. Hsueh, et al. //J Urol. – 2009. – V. 181. – P.547.](#)
143. [Chen C.H. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. / C.H. Chen, C.T. Shun, K.H. Huang, et al //BJU Int. – 2007. –V.100. – P.281.](#)
144. [Chevrier C. Does ozonation of drinking water reduce the risk of bladder cancer? /C.Chevrier, B.Junod, S.Cordier //Epidemiology. – 2004. – V.15. – P.605.](#)
145. Choueiri T.K. [Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. /T.K. Choueiri, S. Jacobus, J. Bellmunt, et al. // J Clin Oncol. – 2014. – V.20. – N. 32\(18\). – P.1889-94.](#)
146. [Chrouser K. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. /K. Chrouser, B. Leibovich, E. Bergstralh, et al.//J Urol. - 2005. – V.174. – P.107.](#)

147. Chu K.C. Measures of racial/ethnic health disparities in cancer mortality rates and the influence of socioeconomic status. / K.C. Chu, B.A. Miller, S.A. Springfield //J Natl Med Assoc. – 2007. – V.99 (10). – P.1092–1100, 1102–1104.
148. Cole P. [Acrylonitrile and cancer: a review of the epidemiology.](#) / P.Cole, J.S.Mandel, J.J.Collins //Regul Toxicol Pharmacol. 2008 Dec;52(3):342-51.
149. Coleman M.P. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). /Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. *et al.* //Lancet Oncol. – 2008. – V. 9. – P. 730–56.
150. Colin P. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. / P. Colin, P. Koenig, A. Ouzzane, et al. //BJU Int. – 2009. – V.104 (10). – P. 1436–1440.
151. [Colmers I.N. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis.](#) /I.N. Colmers, S.L. Bowker, S.R. Majumdar, J.A. Johnson //CMAJ. – 2012. – V. 184. – P.675.
152. Cordon-Cardo C. [Protein Profiling of Bladder Urothelial Cell Carcinoma.](#) / C.Cordon-Cardo, C.Wang, DY Zhang. //PLoS One. 2016 Sep 14;11(9):
153. Cortez A. [The molecular detection of circulating tumor cells in bladder cancer using telomerase activity.](#)/ A. Cortez, R.Blaise, L. Sabatier et al. // J Urol. 2002 Jan;167(1):352-6.
154. [Czene K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels.](#) /K.Czene, S.Tiikkaja, K.Hemminki //Int J Cancer. – 2003. – V. 105. – P.108.
155. Datta G.D. Marital status and survival following bladder cancer. /G.D. Datta, B.A.Neville, I.Kawachi I., et al. //J Epidemiol Community Health. – 2009. – V.63. – P.807-813.
156. David K. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998–2003: a report from the national cancer data base. / David K., Milowsky M. J. R. //J Urol. – 2007. – V.178. – P.451–454.

157. [deVere White R.W.](#) The case for neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle invasive bladder cancer. /[deVere White R.W.](#) // [J Urol.](#) – 2009. – V.181 (5). – P.1994-7.
158. Dienstmann R. Phase II trial of gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: Preliminary results [Abstract 14590] /Dienstmann R., Herchenhorn D., Peixoto F., et al. // [J Clin Oncol.](#) – 2006. – V.24. (2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, June 20 Supplement)
159. [Ding W.](#) Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. /W. Ding // [Urol Oncol.](#) 2014 Jan;32(1):42.e13-9.
160. Dogliotti L. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase II trial. / Dogliotti L, Carteni G, Siena S, et al.//[Eur Urol.](#) – 2007. – V.52. – P.134–141.
161. Donat S.M. Fluid intake and the risk of tumor recurrence in patients with superficial bladder cancer. /Donat S.M., Bayuga S., Herr H.W., Berwick M. // [J Urol.](#) – 2003. – V.170. – P.1777-1780.
162. [Dong L.M. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes.](#) /Dong L.M., Potter J.D., White E., et al. // [JAMA.](#) – 2008. – V. 299. – P.2423.
163. [El-Gehani F.](#) Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience. /[El-Gehani F.](#), [North S.](#), [Ghosh S.](#) et al. // [Can Urol Assoc J.](#) – 2014. – V. 8(3-4). – P.287-93.
164. Fajkovic H. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. /Fajkovic H., Halpern J.A., Cha E.K., et al.//[World J Urol.](#) – 2011. – V.29. – P.457-463.

165. Feifer A.H. Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy. / Feifer A.H., Taylor J.M., Tarin T.V., Herr H.W. //Eur Urol. – 2011. – V. 59. – P.:978-984.
166. Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. / Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/12/2013.
167. Ferlay J. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. /Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 6, 2012.
168. Fernández M.I. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. / Fernández M.I., López J.F., Vivaldi B., Coz F. //J Urol. – 2012. – V.187. – P.856-861.
169. [Fortuny J. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. /Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, et al. //BMC Urol. – 2007. – V. 7. – P.13.](#)
170. [Freedman N.D. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. / Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R., et al.//JAMA. – 2011. – V. 306. – P.737.](#)
171. [Friedrich M.G. Frequent p16/MTS1 inactivation in early stages of urothelial carcinoma of the bladder is not associated with tumor recurrence. /Friedrich M.G., Blind C., Milde-Langosch K., et al.//Eur Urol. – 2001. – V. 40. – P.518.](#)
172. [Gaertner R.R. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. / Gaertner R.R., Trpeski L., Johnson K.C. //Cancer Causes Control. – 2004. – V.15. – P.1007.](#)

173. [Gago-Dominguez M. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. / Gago-Dominguez M., Castelao J.E., Yuan J.M., et al. //Int J Cancer. – 2001. – V. 91. – P.575.](#)
174. [García-Closas M. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. /García-Closas M., Malats N., Silverman D., et al.//Lancet. – 2005. – V. 366. – P.649.](#)
175. [Genkinger J.M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of bladder cancer in the health professionals follow-up study. /Genkinger J.M., De Vivo I., Stampfer M.J., et al. //Int J Cancer. – 2007. – V. 120. – P.2221.](#)
176. Ghosh M. [Targeted therapies in urothelial carcinoma.](#) / Ghosh M., Brancato S.J., Agarwal P.K., Apolo A.B. //Curr Opin Oncol. – 2014. – V. 26(3). – P.305-20.
177. [Groah S.L. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. /Groah S.L., Weitzenkamp D.A., Lammertse D.P., et al. //Arch Phys Med Rehabil. – 2002. – V.83. – P.346.](#)
178. [Grossman H.B.](#) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. /H.B. [Grossman](#), R.B. [Natale](#), C.M. [Tangen](#), et al.//[N Engl J Med](#). – 2003. – V.28. – P.859-66.
179. Gu J. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. / J.Gu, D.Liang, Y.Wang, et al. //Mutat Res. – 2005. – V. 581. – P.97-104.
180. Guey L.T. EPICURO/Spanish Bladder Cancer Study investigators. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. /L.T. Guey, M.García-Closas, C.Murta-Nascimento, et al., //Eur Urol. – 2010. – V.57. – P. 283-292.

181. Haas R.J. [Improving Staging in Bladder Cancer: The Increasing Role of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging.](#) /R.J.de Haas, R.A.Pearson, S.J.Kennish, et al. //Eur Urol Focus. – 2016. – V.2(2). – P.113-121.
182. [Hafner C. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies.](#) /C. Hafner, R.Knuechel, R.Stoehr, A.Hartmann //Int J Cancer. – 2002. – V. 101. – P.1.
183. [Hartmann A. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder.](#) /A.Hartmann, G.Schlake, D. Zaak, et al. //Cancer Res. – 2002. – V.62. – P.809.
184. Hecht S.S. [Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms.](#) /S.S. Hecht //Langenbecks Arch Surg. – 2006. – V. 391. – P.603.
185. [Heck M.M., Gschwend J.E., Retz M. Update on chemotherapy for bladder cancer. Update 2010.](#) /M.M.Heck, J.E.Gschwend, M.Retz. //Urologe A. – 2010. – V. 49(10). – P.1294-300.
186. [Hein D.W. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk.](#) //Oncogene. – 2006. – V. 25. – P.1649.
187. Henley S.J. [Vital Signs: Disparities in Tobacco-Related Cancer Incidence and Mortality - United States, 2004-2013.](#) /S.J.Henley, C.C.Thomas, S.R. Sharapova, et al. //MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Nov 11;65(44):1212-1218.
188. [Hinotsu S. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association.](#) /S.Hinotsu, H.Akaza, T.Miki, et al.//Int J Urol. – 2009. – V. 16. – P.64.
189. Hoffman K.E. [Underutilization of Radical Cystectomy Among Patients Diagnosed with Clinical Stage T2 Muscle-invasive Bladder Cancer.](#)

- /K.E.Hoffman, S.B. Williams, J.Huo, et al. //Eur Urol Focus. – 2017. – V.3(2-3). – P.258-264
190. Hoffman M. [Bladder perforation in a patient with recurrent epithelial ovarian cancer after treatment with bevacizumab.](#) /M. Hoffman, N. Bansal //Gynecol Oncol. – 2011. - V.120(2). – P.313-4.
191. Hosain Monavar G.M. Racial/ethnic differences in upper urothelial cancer / G.M.Hosain Monavar, M.Myrna Khan, E.A.Gilad // Ethnicity and Diseases. – 2012. – V. 22. – P.295-301.
192. Hotaling J.M. Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the VITamins and Lifestyle Study. / J.M.Hotaling, J.L.Wright, G.Pocobelli, et al. //J Urol. – 2011. – V.185. – P.1210-1215.
193. [Howe H.L. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations.](#) /H.L.Howe, X.Wu, L.A.Ries, et al.//Cancer. – 2006. – V. 107. – P.1711.
194. Hussain S. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. /S.Hussain, D.Stocken, P.Riley, et al. //Br J Cancer. – 2004. – V.91. – P.844–849.
195. [Hupe M.C. Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer?](#) /M.C.Hupe, M.W.Kramer, M.A.Kuczyk, A.S.Merseburger //Aktuelle Urol. – 2015. – V. 46(3). – P.242-7.
196. Jemal A. Cancer statistics, 2009. / A.Jemal, R.Siegel, E.Ward, et al //CA Cancer J Clin. – 2009. – V. 59. – P. 225–49
197. [Jemal A. Global cancer statistics.](#) /A.Jemal, F.Bray, M.M.Center, et al.//CA Cancer J Clin. – 2011. – V.61. - 69.
198. [Jemal A. Cancer statistics, 2005.](#) /A.Jemal, T.Murray, E.Ward, et al.//CA Cancer J Clin. – 2005. – V. 55. – P.10.

199. [Jemal A. Cancer statistics, 2010. / A.Jemal, R.Siegel, J.Xu, E.Ward //CA Cancer J Clin. – 2010. – V. 60. – P.277.](#)
200. [Jiang X. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. / X.Jiang, J.M.Yuan, P.L.Skipper, et al.//Cancer Res. – 2007. – V. 67. – P.7540.](#)
201. [Jones T.D. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. /T.D.Jones, M.Wang, J.N.Eble //Clin Cancer Res. – 2005. – V.11. – P.6512.](#)
202. Jung C.H. [Risk of bladder cancer among patients with diabetes treated with a 15 mg pioglitazone dose in Korea: a multi-center retrospective cohort study. /C.H. Jung, S.M. Jin, S.O. Song, et al. //J Korean Med Sci. – 2014. – V.29\(2\). – P.238-42.](#)
203. [Kader A.K. Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk. /A.K.Kader, L.Shao, C.P.Dinney, et al.//Cancer Res. – 2006. – V.66. – P.11644.](#)
204. [Kakutani S. Combination of docetaxel, ifosfamide and cisplatin \(DIP\) as a potential salvage chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma. /S.Kakutani, H.Fukuhara, S.Taguchi, et al. //Jpn J Clin Oncol. – 2015. – V. 45\(3\). – P.281-5.](#)
205. Kamel M.H. Potential years of life lost due to urogenital cancer in the United States: trends from 1972 to 2006 based on data from the SEER database. / M.H.Kamel, P.C.Moore, N.K.Bissada //J Urol. – 2012. – V.187. – P.868-871.
206. [Keegan K.A. Increasing utilization of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the United States. /K.A. Keegan, H.B. Zaid, S.G.Patel /Curr Urol Rep. – 2014. – V.15 \(4\). – P.394.](#)
207. [Khaled H.M. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on](#)

- Survival and Bladder Preservation. /H.M.Khaled, H.E.[Shafik](#), M.S.[Zabhloul](#), et al.//[Clin Genitourin Cancer](#). – 2014. – May 6. pii: S1558-7673(14)00080-9.
208. Kiemeny L.A. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. / L.A.Kiemeny, P.Sulem, S.Besenbacher, et al. //Nat Genet. – 2010. – V.42. – P.415-419.
209. Kiemeny L.A. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. /L.A.Kiemeny, S.Thorlacius, P.Sulem, et al. //Nat Genet. – 2008. – V.40. – P.1307-1312.
210. [Kim H.S.](#) Histological variant as the significant predictor of survival in patients with lymph node positive urothelial carcinoma of the bladder. /H.S. [Kim](#), K.C. [Moon](#), C.W.[Jeong](#), et al. //[Sci Rep](#). – 2015. – V.11 (5). – P.9626.
211. [Kogevinas M. Challenges and Opportunities for Occupational Epidemiology in the Twenty-first Century.](#) /M. Kogevinas, L.T. Stayner, J.J. Collins, et al. //[Curr Environ Health Rep. 2017 Sep;4\(3\):319-324.](#)
212. ['t Mannetje A. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe.](#) /A. 't Mannetje, S. Cordier, et al. //[Cancer Causes Control. – 2003. – V.14. – P.907.](#)
213. Konety B.R. Bladder and Upper Tract Urothelial Cancer. In Litwin MA, Saigal CS eds. Urologic Diseases in America 2007, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. /B.R. Konety, G.F. Joyce, M.Wise. //Washington, DC: US Government Printing Office, 2007: 225–79, NIH Publication No. 07-5512
214. Koroukian S.M. Survival disparities by Medicaid status: an analysis of 8 cancers. / S.M. Koroukian, P.M. Bakaki, D. Raghavan //Cancer. – 2012. – V.118. – P.4271-4279.

215. Koutros S. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England Bladder Cancer Study. / S.Koutros, D.T. Silverman, D.Baris, et al. //Int J Cancer. – 2011. – V.129. – P.2894-2904.
216. [La Vecchia C. Associations of dietary carbohydrates, glycaemic index and glycaemic load with risk of bladder cancer: a case-control study. /C.La Vecchia, L.S.A. Augustin //Br J Nutr. – 2017. – V. 118\(9\). – P.722-729.](#)
217. [Lai M.N. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. / M.N. Lai, S.M. Wang, P.C. Chen, et al. //J Natl Cancer Inst. – 2010. – V. 102. – P.179.](#)
218. Lammers R.J.M. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. / R.J.M.Lammers, W.P.J.Witjes, K.Hendricksen, et al.//Eur Urol. – 2011. – V.60. – P.713-720.
219. Lee C.T. Racial disparity in bladder cancer: trends in tumor presentation at diagnosis. / C.T.Lee, R.L.Dunn, C.Williams, W.Underwood 3rd. //J Urol. 2006. – V.176 (3). – P.927–933.
220. [Lee C.Y. Trimodality bladder-sparing approach without neoadjuvant chemotherapy for node-negative localized muscle-invasive urinary bladder cancer resulted in comparable cystectomy-free survival. /C.Y.Lee, K.L.Yang, H.L.Ko, et al. //Radiat Oncol. – 2014. – V. 24 \(9\). – P.](#)
221. Leibovici D. [Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. /D.Leibovici, M.F.Munsell, A.Siefker-Radtke, et al. //Urology. 2009 Jan;73\(1\):147-52.](#)
222. [LeMasters G.K. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. / G.K.LeMasters, A.M.Genaidy, P.Succop P., et al.//J Occup Environ Med. – 2006. – V. 48. – P.1189.](#)
223. Leow J.J. [A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. / J.J.Leow, W.Martin-Doyle, A.P. Fay, et al. //Eur Urol. – 2014. – V. 66\(3\). – P. 529-41.](#)

224. [Leow J.J.](#) Perioperative therapy for muscle invasive bladder cancer. /J.J.Leow, A.P.Fay, S.A.Mullane, J.Bellmunt //Hematol Oncol Clin North Am. – 2015. – V. 29(2). – P.301-18.
225. Leveridge M.J. [Radical cystectomy and adjuvant chemotherapy for bladder cancer in the elderly: a population-based study.](#) /M.J.Leveridge, D.R.Siemens, W.J.Mackillop, et al. //Urology. – 2015. – V. 85(4). – P.791-8.
226. Lewis J.D. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. / J.D.Lewis, A.Ferrara, T.Peng, et al. //Diabetes Care. – 2011. – V.34. – P.916-922.
227. [Li L.](#) [Effects of exogenous wild-type P16 gene transfection on the expression of cell cycle-related proteins in bladder cancer cell line.](#) /L.Li, T.Yang, X.Lian //Cancer Invest. – 2005. – V. 23. – P.309.
228. [Li N.](#) [Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis.](#) /N.Li, L.Yang, Y.Zhang, et al. //J Infect Dis. – 2011. – V. 204. – P.217.
229. [Lin J.](#) [Bladder cancer risk as modified by family history and smoking.](#) /J. Lin, M.R.Spitz, C.P.Dinney, et al. //Cancer. – 2006. – V.107. – P.705.
230. Loehrer PJ [Integration of Palliative Care Into Comprehensive Cancer Treatment at Moi Teaching and Referral Hospital in Western Kenya.](#)/P.Loehrer, K.Cornetta, S.Kipsang, et al. //J Glob Oncol. 2015 Sep 23;1(1):23-29.
231. Lotan Y. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. / Y.Lotan, P. Goodman, R.Youssef, et al. //J Urol. – 2012. – V.187. – P.2005-2010.
232. Lughezzani G. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. / G.Lughezzani, C.Jeldres, H.Isbarn, et al. //Urology. – 2010. – V.75 (1). – P.118–124.
233. [Ma F.](#) [Mortality in Florida professional firefighters, 1972 to 1999.](#) /F.Ma, L.Fleming, D.Lee, et al. //Am J Ind Med. – 2005. – V. 47. – P.509.

234. MacKenzie T. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. /T. MacKenzie, M.Zens, A.Ferrara, et al. //Cancer. – 2011. – V.117. – P.1552-1556.
235. Madeb R. [Treatment of nonmuscle invading bladder cancer: do physicians in the United States practice evidence based medicine? The use and economic implications of intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors.](#)/R.Madeb, D. Golijanin, K.Noyes, et al. //Cancer. – 2009. – V.15. – N.115(12). – P.2660-70.
236. [Mak R.H.](#) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233./R.H. [Mak](#), D.[Hunt](#), W.[Shipley](#), et al. // [J Clin Oncol.](#) – 2014. – V.1. – N.32 (34). – P.3801-9.
237. Mamhmud S. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. / S.Mamhmud, B.Fong B., N.Fahmy, et al. //J Urol. – 2006. – V.175. – P.78–83.
238. Mamtani R. Long-term therapy with thiazolidinediones and the risk of bladder cancer: A cohort study. /R.Mamtani, K.Haynes, W.Bilker, et al.//J Clin Oncol. – V.30, 2012 (suppl; abstr 1503).
239. Margulis V. Ki-67 is an independent predictor of bladder cancer outcome in patients treated with radical cystectomy for organ-confined disease. /V.Margulis, Shahrokh F. Shariat, Ashfaq Raheela, Arthur I. Sagalowsky, and Yair Lotan. //Clin Cancer Res 2006; 12(24) December: 15.
240. [Marshall G.](#) [Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water.](#) /G.Marshall, C.Ferreccio, Y.Yuan, et al. // [J Natl Cancer Inst.](#) – 2007. – V. 99. – P.920.

241. [Maximilian Burger](#). Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer /[Maximilian Burger](#), W.F.[James Catto](#), [Guido Dalbagni](#), et al. //European Urology. – 2013. – [V. 63 Issue 1](#). – P. 234-241.
242. May M. Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. / M.May, C.Stief, S.Brookman-May, et al.//World J Urol. – 2012. – V.30. – P.707-713.
243. Michaud D.S. [Evaluating Evidence for Association of Human Bladder Cancer with Drinking-Water Chlorination Disinfection By-Products](#). Michaud DS Hrudey SE, Backer LC, et al. //J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2015. – V.18(5). – P.213-41.
244. Michaud D.S. [Understanding the Role of the Immune System in the Development of Cancer: New Opportunities for Population-Based Research](#). /D.S. Michaud, E.A. Houseman, C.J. Marsit //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2015. – V.24(12). – P.1811-9.
245. [Michaud D.S. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study](#). /D.Michaud, E.Platz, E.Giovannucci //Br J Cancer. – 2007. – V. 96. – P.169.
246. [Michaud D.S. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men](#). /D.Michaud, D.Spiegelman, S.Clinton, et al. //N Engl J Med. – 1999. – V.340. – P.1390.
247. Milowsky M.I. [Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer](#). / M.Milowsky, W.Stadler, D.Bajorin. //BJU Int. – 2008. – V. 102(9 Pt B). – P.1339-44.
248. Mistry M. Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. / M.Mistry, D.M.Parkin, A.S.Ahmad, P.Sasieni //Br J Cancer. – 2011. – V.105. – P.1795-1803.
249. [Miyata Y](#). Efficacy and safety of systemic chemotherapy and intra-arterial chemotherapy with/without radiotherapy for bladder preservation or as neo-adjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a single-centre

- study of 163 patients. /Y.[Miyata](#), K.[Nomata](#), K.[Ohba](#), et al.//[Eur J Surg Oncol](#). – 2015. – V. 41(3). – P.361-7.
250. [Moore L.E. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer.](#) /L.E.Moore, A.H.Smith, C.Eng, et al. //J Natl Cancer Inst. – 2002. – V. 94. – P.1688.
251. [Müller A.C. Risk of second malignancies after prostate irradiation?](#) /A.C. Müller, U. Ganswindt, M. Bamberg, C.Belka. //Strahlenther Onkol. – 2007. – V.183. – P.605.
252. [Murta-Nascimento C. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk?](#) / C.Murta-Nascimento, D.T.Silverman, M.Kogevinas, et al.//[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). – 2007. – V. 16. – P.1595.
253. [Niedersüss-Beke D. Systemic therapy of muscle invasive bladder cancer - an update.](#) /D.[Niedersüss-Beke](#) //Wien Med Wochenschr. – 2011. – V. 161(15-16). – P.371-3.
254. [Niegisch G. Chemotherapy for urothelial cancer of the bladder - update 2012.](#) /G.[Niegisch](#), A.[Lorch](#), P.[Albers](#) //Aktuelle Urol. – 2012. – V. 43(6). – P.412-9.
255. Nicholas D. James. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer / D.Nicholas James, A.Syed Hussain, Hall Emmal, et al. // N Engl J Med. – 2012. – V.366. – P.1477-1488
256. [Okada T. A case of effective neoadjuvant chemotherapy \(MVEC\) against right ureteral cancer involving bladder \(cT4N1M0.](#) /[Okada T.](#), [Matsushita M.](#), [Kawamura N.](#), et al. //Hinyokika Kyo. – 2014. – V. 60(4). – P.179-82.
257. Okada T. [Laparoscopic Partial Cystectomy With Excision of Mesh Migration Into the Bladder Following Repair of Inguinal Hernia.](#) /T.Okada, S.Funada, T. Kanno, et al. //Urol Case Rep. 2016 Aug 3;8:52-4.

258. Okkels H. [Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies.](#) /H.Okkels, A.Risch, N.Rothman, et al. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Dec;10(12):1249-52.
259. Ong F. Prognostic factor in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for bcl-2 and p53. / F.Ong, L.M.Moonen, M.P.Gallee et al. //Radioter Oncol 2001; 61(2): 169—175.
260. [Osman M.A.](#) Neoadjuvant chemotherapy versus cystectomy in management of stages II, and III urinary bladder cancer. /M. [Osman](#), A. [Gabr](#), M.[Elkady](#) //Arch Ital Urol Androl. – 2014. – V. 30. – N. 86(4). – P. 278-83.
261. Palou J. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. /J.Palou, R.Sylvester, O.Rodríguez Faba, et al. //Eur Urol. – 2012. – V.62. – P.118-125.
262. [Parker W.P.](#) The effect of concomitant carcinoma in situ on neoadjuvant chemotherapy for urothelial cell carcinoma of the bladder: inferior pathological outcomes but no effect on survival. /W.P.[Parker](#), P.L.[Ho](#), J.J.[Melquist](#), et al. //J Urol. – 2015. – V. 193(5). – P.1494-9.
263. Pelucchi C. [Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners.](#) /C.Pelucchi, E.Pira, C.Romano, et al.// Occup Environ Med. 2017 Aug;74(8):558-563.
264. Pelucchi C. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. /C.Pelucchi, C.Galeone, I.Tramacere, et al. //Ann Oncol. – 2012. – V.23. – P.1586-1593.
265. [Pira E. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up.](#) /E.Pira, G.Piolatto, E.Negri, et al.//J Natl Cancer Inst. – 2010. – V.102. – P.1096.

266. [Plimack E.R.](#) Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. /E.R.[Plimack](#), J.H.[Hoffman-Censits](#), R.[Viterbo](#), et al. // [J Clin Oncol.](#) – 2014. – V.20. – N.32 (18). – P.1895-901.
267. [Ploeg M.](#) [The present and future burden of urinary bladder cancer in the world.](#) /M. [Ploeg](#), K.[Aben](#), L.[Kiemeney](#) // [World J Urol.](#) – 2009. – V. 27. – P.289.
268. Prout G.R. Survival experience of Black patients and White patients with bladder carcinoma. / G.R.Prout, M.N.Wesley, P.G.McCarron, et al. // [Cancer.](#) – 2004. – V.100 (3). – P.621–630.
269. Rafnar T. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. / T.Rafnar, S.H.Vermeulen, P.Sulem P., et al. // [Hum Mol Genet.](#) – 2011. – V.20. – P.4268-4281.
270. Rahmani A.H. [Association of Cytokeratin and Vimentin Protein in the Genesis of Transitional Cell Carcinoma of Urinary Bladder Patients.](#) /A.H. Rahmani // [Dis Markers.](#) 2015; 2015:204759.
271. Raman J.D. [Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction.](#) /J.D.Raman, M.Roupret, S.F.Shariat, et al. // [J Urol.](#) 2017 Feb;197(2):287-295.
272. [Reese A.C.](#) The utility of an extensive postchemotherapy staging evaluation in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. /A.C. [Reese](#) ., M.W. [Ball](#) ., N. [Gandhi](#) ., et al. // [Urology.](#) – 2014. – V. 84(2). – P.358-63.
273. Rinaldi M. A three-week schedule of gemcitabine-cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer with two different cisplatin dose levels: A phase II randomized trial. / M.Rinaldi, L.Crino, G.Scagliotti et al. // [Ann Oncol.](#) – 2000. – V.11. – P.1295–1300.

274. Ros M.M. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). /M.M.Ros, H.B.Bas Bueno-de-Mesquita, F.L.Büchner, et al. //Int J Cancer. – 2011. – V.128. – P.2695-2708.
275. Ros M.M. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. /M.M.Ros, M.Gago-Dominguez, K.K. Aben, et al. //Cancer Causes Control. – 2012. – V.23. – P.1139-1148.
276. [Rose T.L.](#) Management of muscle-invasive bladder cancer in the elderly. /T.L.[Rose](#), M.I.[Milowsky](#) // [Curr Opin Urol.](#) – 2015. – V. 12.
277. Rothman N. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. /N.Rothman, M.Garcia-Closas, N.Chatterjee, et al. //Nat Genet. – 2010. – V.42. – P.978-984.
278. Rushton L. Occupation and cancer in Britain. /L. Rushton, S.Bagga, R.Bevan, et al. //Br J Cancer. – 2010. – V.102. – P.1428-1437.
279. [Sakatani T.](#) Small cell carcinoma of the bladder. /T.[Sakatani](#), Y.[Shimizu](#), Y.[Sugino](#), et al. // [Hinyokika Kyo.](#) – 2014. – V. 60(5). – P.221-5.
280. Sala M. [Stress is associated with exercise differently among individuals with higher and lower eating disorder symptoms: An ecological momentary assessment study.](#) /Sala M, Brosos LC, Rosenfield D, et al. //Int J Eat Disord. 2017 Dec;50(12):1413-1420.
281. Samanic C. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender / C.Samanic, M.Kogevinas, M.Dosemeci, et al. //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – V.15. – P.1348-1354.
282. Samanic C.M. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. /C.M.Samanic, M.Kogevinas, D.T.Silverman, et al. //Occup Environ Med. – 2008. – V.65. – P.347-353.

283. [Sandhu J.S. Clinical characteristics of bladder cancer in patients previously treated with radiation for prostate cancer. /J.S.Sandhu, A.J.Vickers, B.Bochner, et al. //BJU Int. – 2006. – V. 98. – P.59.](#)
284. Schoppmann S.F. [Lymphangiogenesis, inflammation and metastasis./ S.F. Schoppmann //Anticancer Res. 2005 Nov-Dec;25\(6C\):4503-11.](#)
285. Schultz P.K. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow- up. / P.K.Schultz, H.W.Herr, Z.F.Zhang, et al. //J Clin Oncol. – 1994. – V.12. – P.1394–1401.
286. [Schulz M.R. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states./ M.R. Schulz, D.Loomis. //Am J Ind Med. – 2000. – V.38. – P.90.](#)
287. [Scosyrev E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. /E.Scosyrev, K.Noyes, C.Feng, E.Messing //Cancer. – 2009. – V.115. – P.68.](#)
288. SEER Cancer Statistics Factsheets: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2011. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
289. Sella A. [Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder \(EORTC 30994\): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. /A.Sella, C.N.Sternberg, I.Skoneczna: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology. //Lancet Oncol. 2015 Jan;16\(1\):76-86](#)
290. [Shah S.K. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. / S.K.Shah, P.D. Lui, D.D.Baldwin, et al. //J Urol. – 2006. – V.175. – P.2063.](#)

291. [Shelley M.](#) Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. /M.[Shelley](#), A.[Cleves](#), T.J.[Wilt](#) // [Cochrane Database Syst Rev](#). 2011 Apr 13; (4):CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.
292. [Siegel R.](#) [Cancer statistics, 2014.](#) / R.[Siegel](#), J.[Ma](#), Z.[Zou](#), A.[Jemal](#) // [CA Cancer J Clin.](#) – 2014. – V. 64. – P.9.
293. Sievert K.D. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? /K.D. Sievert, B.Amend, U.Nagele, et al. // [World J Urol.](#) – 2009. – V.27. – P.295-300.
294. [Silverman D.T.](#) [Does increased urination frequency protect against bladder cancer?](#) /D.T. [Silverman](#), J.[Alguacil](#), N.[Rothman](#), et al.// [Int J Cancer.](#) – 2008. – V.123. – P.1644.
295. Simone G. Multimodality treatment versus radical cystectomy: bladder sparing at cost of life? / G.Simone, M.Gallucci // [Eur Urol.](#) – 2012. – V.61. – P.712-713.
296. Smailyte G. [Cancer incidence among workers exposed to softwood dust in Lithuania.](#) Smailyte G. // [Occup Environ Med.](#) 2012 Jun;69(6):449-51.
297. [Soergel T.M.](#) [Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder.](#) /Soergel T.M., Cain M.P., [Misseri R.](#), et al. // [J Urol.](#) – 2004. – V.172. – P.1649.
298. [Sonpavde G.](#) Neoadjuvant chemotherapy preceding cystectomy for bladder cancer /G.[Sonpavde](#), G.E.[Amiel](#), M.P.[Mims](#), et al. // [Expert Opin Pharmacother.](#) – 2008. – V. 9(11). – P.1885-93.
299. [Sonpavde G.](#) Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer /G.[Sonpavde](#), C.N.[Sternberg](#) // [Curr Urol Rep.](#) – 2012. – V. 13(2). – P.136-46.
300. Soto Parra H. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. /H.Soto Parra, R.Cavina, F.Latteri, et al. // [Ann Oncol.](#) – 2002. – V.13. – P.1080–1086.

301. [Sousa A.](#) A clinical trial of neoadjuvant hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) for treating intermediate and high-risk non-muscle invasive bladder cancer /A.Sousa, B.A.Inman, I.Piñeiro, et al. //Int J Hyperthermia. – 2014. – V.30 (3). – P. 66-70.
302. Stein J.P. [Variability in surgical quality in a phase III clinical trial of radical cystectomy in patients with organ-confined, node-negative urothelial carcinoma of the bladder.](#) /J.P. Stein, D.A. Mata, S. Groshen, et al. //J Surg Oncol. 2015 Jun;111(7):923-8.
303. Stenzl A. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. /A.Stenzl, N.C.Cowan, M. De Santis, et al. //Eur Urol. – 2011. – V.59. – P.1009-1018.
304. Sternberg C.N. [Clinical Trials Corner.](#) /C.N.Sternberg, P.K.Agarwal //Bladder Cancer. 2017 Jul 27;3(3):229-230.
305. Surveillance Epidemiology and End Results. Incidence and Mortality by Race/Ethnicity. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/topic_race_ethnicity.pdf. Accessed January 2011
306. Sylvester R.J. How well can you actually predict which non-muscle-invasive bladder cancer patients will progress? /Sylvester R.J. //Eur Urol. – 2011. – V.60. – P.431-433 discussion 433–4.
307. Takkouche B. [Summarising the Evidence for Drug Safety: A Methodological Discussion of Different Meta-Analysis Approaches.](#) / B.Takkouche, A.Figueiras //Drug Saf. 2017 - 40(7):547-558.
308. [Teply B.A., Kim J.J.](#) Systemic therapy for bladder cancer - a medical oncologist's perspective. //J Solid Tumors. – 2014. – V.4 (2). – P.25-35.
309. Tsai S.M. [Oxidative stress-related enzyme polymorphisms associated with the immunological biomarkers levels in heavy drinkers in Taiwan.](#) /S.M. Tsai, C.C.Lin, Y.R.Jin, et al. //J Clin Lab Anal. 2013 Nov;27(6):494-503.

310. Tsuji M. Prognostic value of ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. /M.Tsuji, K.Kojima, Y.Murakami, H.Kanayama, S.Kagawa //British Journal of Urology 1997; 79: 367—372
311. Underwood W. III, Gender and geographic influence on the racial disparity in bladder cancer mortality in the US. /W.Underwood III, R.L.Dunn, C.Williams, et al. //J Am Coll Surg. – 2006. – V. 202. – P. 284–90
312. US Census Bureau. Income. Families. www.census.gov/hhes/www/income/data/historical/families/index.html. September 13, 2011.
313. Vaishampayan U.N. Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. / U.N.Vaishampayan, H.Do, M.Hussain, K.Schwartz. //Urology. – 2003. – V.62 (6). – P.1012–1017.
314. [Vashistha V.](#) Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle invasive bladder cancer: a systematic review. /V.[Vashistha](#) D.I.[Quinn](#), T.B.[Dorff](#), et al. //BMC Cancer. – 2014. – V.16. – N.14. – P.966.
315. Vercelli M. [Age-related mortality trends in Italy from 1901 to 2008.](#) /M.Vercelli, R.Lillini, A.Quaglia, et al. //PLoS One. 2014 Dec 8;9(12
316. Villanueva C.M. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. / C.M. Villanueva, K.P. Cantor, W.P. King, et al. //Int J Cancer. – 2006. – V.118. – P.2040-2047.
317. Villanueva C.M. [Nitrate in drinking water and bladder cancer risk in Spain.](#) /C.M.Villanueva, N. Espejo-Herrera, K.P. Cantor, et al. //Environ Res. 2015 Feb;137:299-307.
318. Villanueva C.M. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. /C.M. Villanueva, D.T. Silverman, C.Murta-Nascimento, et al. //Cancer Causes Control. – 2009. – V.20. – P.121-127.

319. von der Maase H. [Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.](#) / H. von der Maase, J. Bellmunt, R.Fougeray //Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72
320. [von der Maase H.](#) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. / H.[von der Maase](#), S. [Hansen](#), J.T. [Roberts](#), et al. // [J Clin Oncol.](#) – 2000. – V. 18(17). – P.3068-77.
321. [von der Maase H.](#) Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? / H. [von der Maase](#) // [Semin Oncol.](#) – 2002. – V. 29(1 Suppl 3). – P.3-14.
322. von der Maase H. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer./H. von der Maase, L.Sengelov, J.T. Roberts, et al. //J Clin Oncol. – 2005. – V.23. – P.4602–4608.
323. [Willis D.L.](#) Micropapillary bladder cancer: Current treatment patterns and review of the literature. /D.L. [Willis](#), T.W. [Flaig](#), D.E. [Hansel](#), et al. // [Urol Oncol.](#) – 2014. – V.12. – P.1078-1439.
324. Winqvist E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2004. 171:561; Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol. 2005. 48: 202
325. Wu X. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. / X.Wu, Y.Ye, L.A.Kiemeney, et al. //Nat Genet. – 2009. – V.41. – P.991-995.

326. Yafi F.A. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. /F.A. Yafi, A.G. Aprikian, J.L. Chin, et al. //BJU Int. – 2011. – V.108. – P.539-545.
327. Yee D.S. Ethnic differences in bladder cancer survival. / D.S.Yee, N.M. Ishill, W.T.Lowrance //Urology. – 2011. – V.78. – P.544-549.
328. [Yee D.S. Impact of previous radiotherapy for prostate cancer on clinical outcomes of patients with bladder cancer. / D.S.Yee, S.F. Shariat, W.T.Lowrance, et al. //J Urol. – 2010. – V.183. – P.1751.](#)
329. [Youakim S. Risk of cancer among firefighters: a quantitative review of selected malignancies. //Arch Environ Occup Health. – 2006. – V.61. – P.223.](#)
330. [Yu M.C. Spironolactone and the risk of urinary tract cancer in patients with hypertension: a nationwide population-based retrospective case-control study. /M.C. Yu.,Y.W. Chuang, S.T.Huang //J Hypertens. 2017 Jan;35\(1\):170-177.](#)
331. [Zeegers M.P. Fruit and vegetable intake and the risk of recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a prospective cohort study. / M.P. Zeegers, S.H.J. Jochems, F.H.M.van Osch //Cancer Causes Control. – 2018. – V.29\(6\). – P.573-579.](#)
332. [Zeegers M.P. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. /M.P.Zeegers, G.M. Swaen, I.Kant, et al.//Occup Environ Med. – 2001. –V.58. – P.590.](#)
333. Zlotta A.R. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer./ A.R. Zlotta, T. Roumeguere, C. Kuk, et al. //Eur Urol. – 2011. – V.59. – P.1026-1031.