

**НУРГАЛИЕВ
НУРЖАН СЕРИКОВИЧ**

**«КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ»**

14.01.12- онкология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Бишкек 2018

Работа выполнена в РГП на ПХВ «Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор,
академик НАН РК и РАН
Арзыкулов Жеткерген Анесович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и инновационной работе и исполняющий обязанности заведующего отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
Матвеев Всеволод Борисович

доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением онкоурологии Национального центра онкологии и гематологии МЗ КР, г. Бишкек
Токтомушев Асанбек Токтомушович

доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением онкоурологии поликлиники ГБУЗ МГОБ № 62
Колесников Геннадий Петрович

Ведущее учреждение: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, г. Москва

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д-730.001.03 в Кыргызско-Российском Славянском университете (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

E-mail: dissovet KRSU@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Ахунбаева Н.И.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХТ – адьювантная 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 – неoadьювантная терапия
НАХТ – неoadьювантная химиотерапия
НАДЛТ – неoadьювантная дистанционная лучевая терапия
НАПХТ – неoadьювантная 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, Zyclophosphamide
SE – standard error, стандартная ошибка

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. РМП является одним из наиболее тяжелых ЗНО человека, и его частота достигает 50-70% среди опухолей мочеполовой системы. Заболеваемость в странах Европы у мужчин составляет 18,8, а у женщин 3,4 на 100 тыс. населения (соотношение 5,5:1). 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 РК по структуре онкологической заболеваемости на долю РМП приходится 4,5% мужчин и 1% женщин (Ж.А. Арзыкулов, Г.Д. Сейтказина, 2011). Среди больных с впервые установленным диагнозом 70% имеют поверхностную опухоль, 25% инфильтративную и 5% имеют метастазы (Б.П. Матвеев, 2003; Apolo A.V. et al., 2014). При этом, из 70% с поверхностным РМП в 10-15% случаев разовьется инвазия (В.Н. Журавлев и соавт., 2006; Jemal A. et al., 2011).

В настоящее время стандартом радикального лечения инвазивного РМП 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, Nemi 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. Так, 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). Однако, после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного РМП у 50% больных могут развиваться отдаленные метастазы (Иванов С.Д., 2012; Sternberg C.N., 1995; Shah S.K. et al., 2006; Shelley M., et al., 2011). Поэтому принцип лечения больных РМП должен складываться не только из оперативного вмешательства (радикальная цистэктомия), но и применением системной полихимиотерапии.

Одним из компонентов комплексного лечения является лучевая терапия, но, к сожалению, результаты традиционных методов лучевого лечения остаются малоудовлетворительными. Основной причиной этого является относительно высокая радиорезистентность РМП, требующая проведения значительных суммарных очаговых доз ионизирующего излучения, что сопровождается увеличением количества лучевых реакций и осложнений со стороны мочевого пузыря и окружающих его здоровых тканей. При этом,

после лучевой терапии выживаемость 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 РМП 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 (Коган М.И., 2012; Raghavan D., Shipley W et al., 1990; El-Gehani F. Et al., 2014). Поэтому, одним из компонентов комбинированного лечения РМП целесообразно использовать ХТ. Ее использование до операции 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 М-VАС. 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 (С.Н. Исаева и др., 2012; Atreya Dash., et al., 2008; Shelley M., et al., 2011).

Назначение адъювантной ХТ основано на данных гистологического исследования, результатах хирургии (радикальность операции) и прогностических факторах течения заболевания. Рандомизированные исследования показали, что адъювантная ХТ 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 РМП остается наиболее актуальной, в то же время сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии. Остается много нерешенных вопросов по использованию ХТ в сочетании с хирургическим лечением, нет четких критериев использования адъювантной и неадъювантной ХТ. Многообразие форм РМП, 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 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 неоадьювантной 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

Научная новизна:

1. Настоящая работа является первой в изучении уточненной онкологической заболеваемости населения РМП 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 РМП с оценкой отдаленных результатов по показателям смертности, годичной летальности и 5-летней выживаемости.
3. Проведен многофакторный анализ зависимости непосредственных и отдаленных результатов различных вариантов лечения мышечно-инвазивного РМП, 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 РМП.
2. Оценка различных подходов в мультимодальной терапии РМП 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 РМП.
4. Используемая методика комбинированной терапии РМП позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты.
5. Предлагаемый мультимодальный метод лечения планируется внедрить в областные специализированные медицинские учреждения, где проводится лечение больных инвазивным РМП.

Личный вклад автора

Набор научного и клинического материала, проведение патентно-информационного поиска, регистрация впервые выявленных случаев РМП, 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: V Междун. научно-практ. конфер. «Экология. Радиация. Здоровье», посв. 20-летию прекращения ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, 29 августа 2009г.; VI съезде

онкологов стран СНГ, октябрь 2010г. Душанбе; VII Конгрессе Росс. общ-ва онкоурологов г. Москва, 2012г.; на междунаучно-научно-практич. конфер., посв. 60-летию Алматинского онкоцентра, г. Алматы, 2011г.; конференции онкоурологов стран СНГ, 2012 г., г. Киев, Украина; научно-практич. конфер. «Актуал. Вопр. диагностики и лечения онкоурологической патологии» г. Минск, 2014г.; на V-съезде урологов Казахстана и I учредительном съезде урологов стран СНГ; на Всеросс. научно-практич. конфер. «Актуальные вопросы онкологии и урологии», 2016г., г. Севастополь; 3-м онкоурологическом форуме «мультидисциплинарный подход в терапии злокачественных опухолей мочеполовой системы», 2017г., Шымкент; VI съезде онкологов РК (Алматы, Казахстан, 2017); XII Конгрессе Росс. общ-ва онкоурологов г. Москва, 2017г.; X съезде онкологов стран СНГ, г. Сочи, Россия, 2018г.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу КазНИИОР, Западно-Казахстанского, Восточно-Казахстанского (Семейский регион), Южно-Казахстанского, Алматинского регионального областного онкологического диспансера.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 инновационных патента РК: патент №213 от 22.06.10: "Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря"; «Способ профилактики послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника», Патент №59405 от 03.07.2007 г.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 301 странице 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал 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».

Методы клинической части исследования

Исследование эффективности лечения проведено в отделении онкоурологии КазНИИОиР. Исследование обсервационное, когортное, ретроспективное (с января 2005 по декабрь 2012 года). Диагноз миРМП устанавливался на основании проведенных эндоскопического, рентгенологического (МРТ малого таза) и морфологического методов исследования; УЗИ/КТ брюшной полости, рентгенография/КТ грудной клетки исключали отдаленное метастазирование.

Выборка для исследования была сплошная, 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 оргауносящее лечение и группа пациентов, которым проведено органосохранное лечение (таблица 1). Погрупповой анализ в группах показал преобладающее число мужчин (88,1%). Средний возраст больных составил 59,2 лет (от 22 до 82 лет). Оргауносящее лечение (радикальная цистэктомия) было выполнено 280 (81,2%) пациентам, а органосохранное – 65 пациентам (18,8%). В группах преобладал локализованный процесс (стадия T2), умеренная степень дифференцировки (G2) и отсутствие поражения лимфоузлов (N0).

Таблица 1. Распределение пациентов с миРМП по группам

Признаки		Все		Оргауносящее лечение		Органосохранное лечение	
		n	%	n	n	%	n
Итого	n	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 (22 - 82 лет)		58,2 лет (22 - 82 лет)		61,1 лет (38 - 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
Диф-овка	G2	236	68,4	193	68,9	43	66,2
	G3	109	31,6	87	31,1	22	33,8
Лимфо-узлы	N0	306	88,7	245	87,5	61	93,1
	N+	39	11,3	35	12,5	4	6,2

В таблице 2 приведена характеристика пациентов группы оргауносящего лечения. Большинство (220 пациентов) получили лечение в виде только оперативного (РЦЭ), меньшее количество (60 пациентов) РЦЭ с

неoadьювантной терапией (НАТ), в виде неoadьювантной химиотерапии (НАПХТ+РЦЭ) или химиолучевой терапии (НАПХТ + НАДЛТ+РЦЭ).

Таблица 2. Распределение и характеристика в группе пациентов подвергнутого органосохраняющему лечению

Органосохраняющее лечение							
Признаки		Радикальная цистэктомия (РЦЭ)		НАПХТ + РЦЭ		НАПХТ + НАДЛТ+РЦЭ	
		п	%	п	п	%	п
Итого	п	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 (22 - 82 лет)		57,6 лет (42- 64 лет)		57,8 лет (36 - 76)	
Стадия	стадия Т2	140	63,6	18	72	26	74,3
	стадия Т3	39	17,7	5	20	7	20
	стадия Т4	41	18,6	2	8	2	5,7
Степень дифф-ки	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

Пациентам, которые отказались категорически от проведения РЦЭ, либо имевшие противопоказания к проведению данной операции, была предложена тактика органосохранного лечения. С целью улучшения результатов органосохранного лечения назначено комплексное, мультимодальное лечение: 1) операция, заключающаяся в удалении всех видимых образований мочевого пузыря (ТУР, открытая резекция); 2) 2-4 курса системной полихимиотерапии; 3) дистанционная ЛТ. Мультимодальное лечение (ТУР + ПХТ + ДЛТ) было выполнено 32 (9,3%) пациентам. Органосохранное комбинированное лечение, где не был соблюден протокол по различным причинам, было выполнено 33 (9,6%) пациентам. Распределение по полу, возрасту, стадии заболевания в группах было приблизительно одинаково. Характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 3.

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

Органосохранное лечение					
Признаки		Мультимодальное (по протоколу)		Мультимодальное (нарушение протокола)	
		n	%	n	%
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 (от 38 до 75 лет)		59,1 лет (от 42 до 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

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

Методы лечения.

Органоуносящее лечение, n=280. В группе органосохраняющего лечения РЦЭ выполнялась по стандартной методике. В исследование включены только те пациенты, в качестве деривации мочи которым выполнена ортотопическая пластика (по методике Хаутман или Стюдер, всего 173 больных) или отведение мочи через илеумконduit по Брикеру (всего 107 пациентов). Наибольшую группу составили пациенты, которым проведена органосохраняющая операция – РЦЭ в самостоятельном варианте (220 пациентов).

При проведении НАТ в качестве одного из компонентов комплексного и мультимодального лечения использовалась полихимиотерапия. 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. Во всех случаях назначалось от 2 до 4 курсов ПХТ. РЦЭ с НАПХТ проведена 25 пациентам.

В подгруппе НАПХТ+НАДЛТ+РЦЭ, состоящей из 35 пациентов, химиотерапия проведена по вышеуказанной методике. На этапе ЛТ применялась методика конформной ЛТ (3D RT). Контрольная верификация плана облучения была на фантоме Octavius RTW- Fraiburg, 1 этап на линейных ускорителях электронов «Клинок 2100» и «Клинок 600» на область мочевого

пузыря с паравезикальной клетчаткой и лимфоузлов РОД 2,0Гр, СОД 40 Гр. Для визуализации и непрерывного контроля и коррекции поля облучения по вышеуказанным методикам применяли портальную 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). Следующим этапом данной схемы проводилась РЦЭ.

Органосохранное лечение, n= 65. В данную группу вошли пациенты, которые либо отказались от РЦЭ, 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 ПХТ (2-4 курса) и комформной ЛТ на область мочевого пузыря и малого таза. При проведении данного протокола лечения (ТУР/резекция+ПХТ+ДЛТ), основным условием являлось максимальное удаление видимых на глаз образований мочевого пузыря с помощью ТУР. При явных признаках экстрапузырного роста (по данным МРТ малого таза) проводилась резекция мочевого пузыря с ипсилатеральной тазовой лимфодиссекцией (n=5). После верификации мышечной инвазии, назначалась 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). Через 3 недели после завершения химиотерапии, проводилась дистанционная комформная ЛТ. 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 ЛТ на область мочевого пузыря с применением методики «поле в поле» - интегрированное boost-облучение опухолевого очага мочевого пузыря РОД 2,0 Гр, СОД 24 Гр 5 фракций в неделю до общей суммарной дозы 64 Гр. Данный протокол был соблюден у 32 пациентов.

В ходе набора материала в группе с сохраненным мочевым пузырем по предложенной схеме было выявлено, что часть пациентов (n= 33) по различным причинам не выдержала данный протокол лечения.

Критерии включения больных

В исследование включены: 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.

Обследование больных

Всем больным проведено обследование: стандартное клинико-лабораторное, общеклиническое, морфологическая верификация (определение гистотипа, степени дифференцировки, наличие эмболов в сосудах и лимфатических щелях и т.д.), в том числе: гистологическое строение опухоли и степень дифференцировки; наличие или отсутствие признаков продолженного роста по линии резекции; наличие в материале собственной пластинки слизистой оболочки и достаточное количество мышечной ткани; глубина инвазии опухоли в мышечную оболочку мочевого пузыря. Гистологическая структура опухоли у всех была представлена переходноклеточной (уротелиальной) карциномой во всех случаях.

Изучение патоморфоза опухоли

У больных, подвергнутых неoadьювантному лечению перед РЦЭ, на основании гистологического изучения операционных препаратов оценен лечебный патоморфоз по Н.А. Краевскому (1993 г.): 4 степени.

Методика иммуногистохимического исследования (ИГХ)

Исследован материал после ТУР у 32 пациентов, у кого выявлен миРМП и выбрана тактика органосохранного мультимодального лечения. Определены маркеры пролиферативной активности Ki67, белков апоптоза bcl-2 и p53. Весь материал после ТУР фиксировали и обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых срезов. После демаскировки антигенных детерминант окрашивание производили непрямым иммунопероксидазным методом. Срезы инкубировали в течении 60 минут с первичными моноклональными антителами к антигенам p53, Ki67, Bcl-2. 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).

Результаты ИГХ 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.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка материала при помощи SPSS-19.0. Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии (для

органосохраняющих) или ТУР (для органосохраняющих) до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Сбор информации был завершён осенью 2016 года. Проведена оценка общей одно-, трёх-, пятилетней выживаемости с помощью таблиц дожития, и времени в месяцах до достижения медианы выживаемости. Использованы графики кривых выживаемости (Каплан-Мейера и графика “forest-plot”), достоверность различий оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox). Оценка влияния факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП проведена после вычисления относительного риска (ОР) смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиология РМП в РК

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‰ в 2004 году и 4,1-4,2‰ в 2005 году до 3,8‰ (интенсивный показатель) и 3,6‰ (стандартизованный показатель) в 2013 году (рисунок 1).

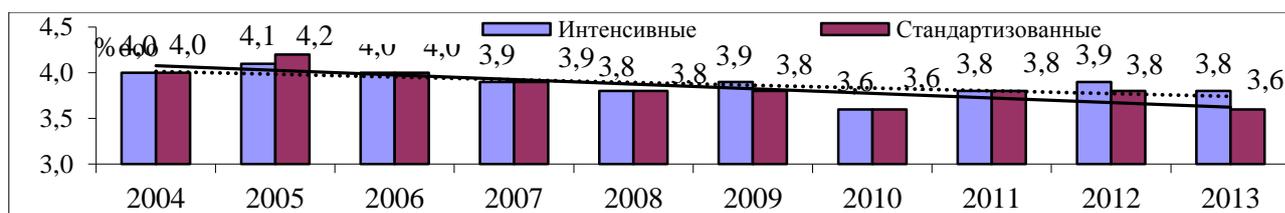


Рисунок 1 - Интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости РМП населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

Анализ среднегодовых интенсивных показателей заболеваемости РМП в возрастных группах показал, что 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 2).

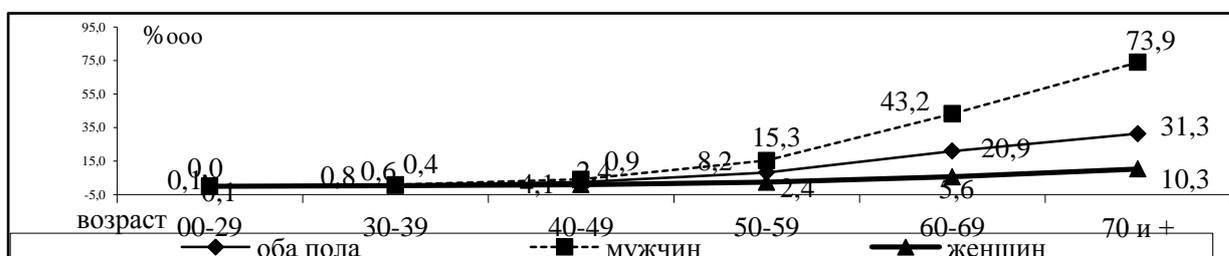


Рисунок 2 - Среднегодовые половозрастные интенсивные показатели заболеваемости РМП населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

Так, среди лиц 0-29 лет случаи заболевания зарегистрированы только у мужчин (0,1‰). В возрасте 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‰). Далее отмечается заметный рост заболеваемости РМП в РК, достигая пика среди лиц в возрастных группах 70 лет и старше – 31,3‰; данный показатель среди мужчин составил 73,9‰, а у женщин 10,3‰.

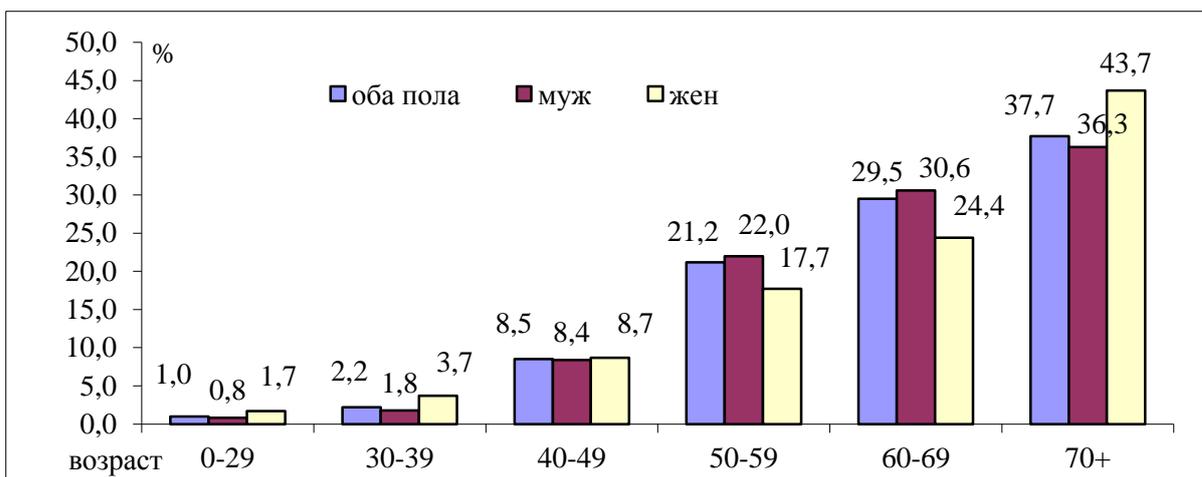


Рисунок 3 - Удельный вес РМП по возрастным группам населения Республики Казахстан за 2004-2013 гг.

На рисунке 3 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%.

Заболеваемость РМП имеет не только половозрастные различия, но и территориальные. Наиболее высокая среднегодовая заболеваемость РМП по интенсивным показателям установлена в СКО (7,7‰). Высокие показатели отмечены в Костанайской (7,0‰), Акмолинской (5,8‰) областях и по г.Алматы (5,7‰). Низкие показателями заболеваемости - в ЮКО (1,4‰), Атырауской (1,4‰), Мангистауской (1,9‰) областях (рисунок 4).

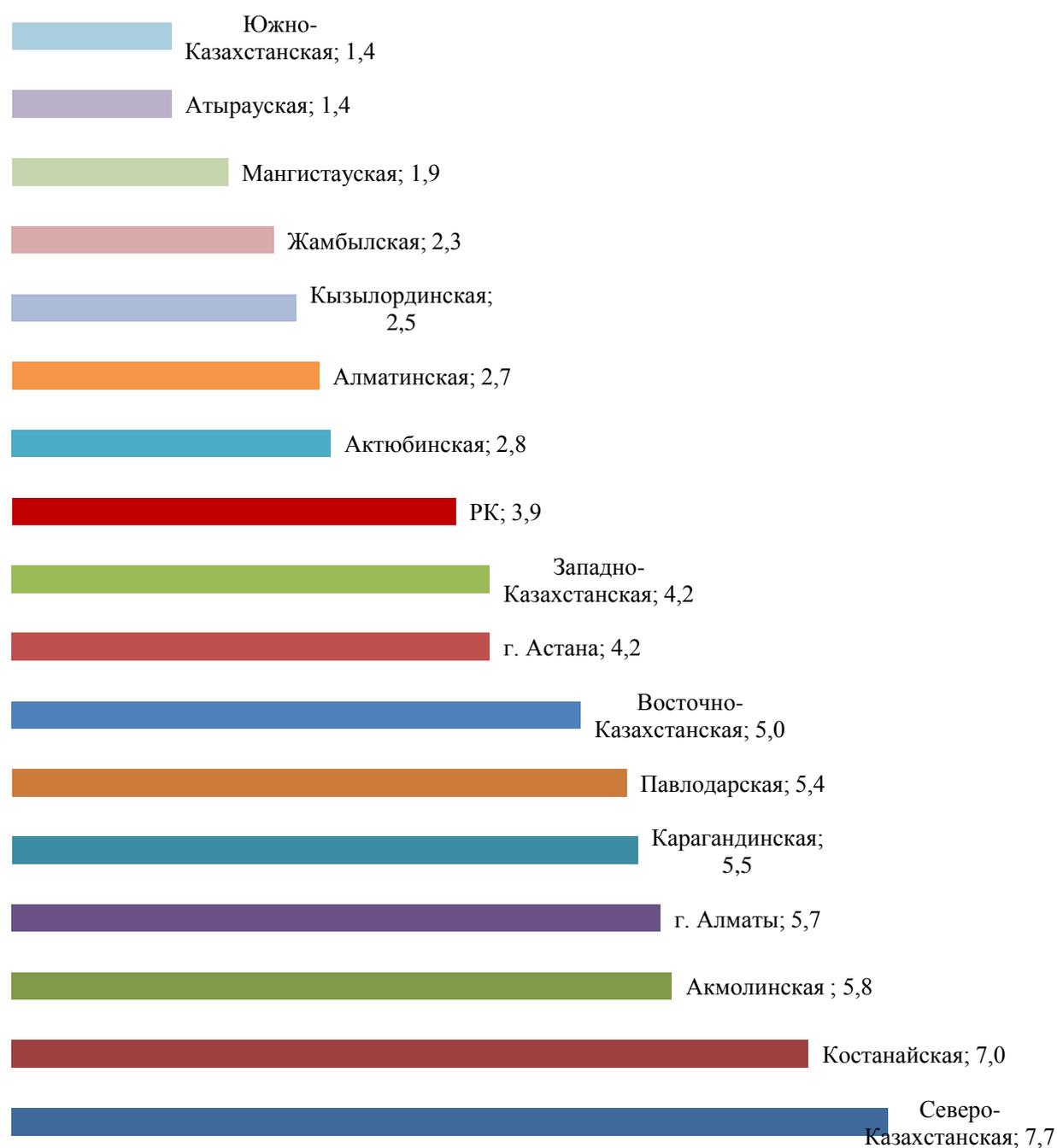


Рисунок 4 - Среднегодовые показатели заболеваемости РМП по областям Республики Казахстан за 2004-2013 гг

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 4 представлены интенсивные показатели заболеваемости РМП в регионах РК среди двух этносов.

Таблица 4 - 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)
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

ОКАЗАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

В РК онкопомощь осуществляется следующими онкологическими лечебными учреждениями – КазНИИОиР, 13 областными, 2 региональными, 2 городскими онкодиспансерами, 2 онкологическими отделениями при многопрофильных больницах. Единственное специализированное онкоурологическое отделение на 25 коек развернуто в КазНИИОиР. Во всех остальных онкоучреждениях помощь онкобольным с опухолями мочеполовой системы оказывается в составе хирургических отделений.

В 2005-2008 гг. РМП занимал 15 ранговое место, то постепенно в рейтинге онкозаболеваний он спустился до 19 места (2016 г.), что говорит об отсутствии роста. Но заболеваемость данной патологией у мужчин входит в десятку наиболее часто встречающихся онкопатологий, стабильно занимая 10-

е ранговое место. Смертность от РМП имеет четкую тенденцию к снижению, особенно с 2009 года, когда она составляла 2,2‰ до 1,2‰ в 2016 г.

Согласно ежегодным аналитическим отчетам онкодиспансеров, можно наблюдать тенденцию к увеличению выявляемости РМП на ранних стадиях и уменьшению 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.

Проанализирована лечебная тактика пациентов с РМП в онкоучреждениях. С 2005 по 2010 год охват лечением составлял порядка 54,2-62,5% среди первичных больных. А к 2015 году данный показатель достиг 90,4%.

Из впервые выявленных больных ежегодно ЛТ получают до 23% больных, в виде самостоятельной или сочетанной (химиолучевой, комбинированной терапии). Учитывая что основным видом лечения миРМП является хирургический, отмечено недостаточное количество выполненных РЦЭ у пациентов с миРМП в регионах.

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). Большинство пациентов (235 – 68,1%) имели ограниченный органом процесс – T2, остальные 110 больных – 31,9%) – местно-распространенный процесс (T3-T4, N0/+).

Из 345 пациентов, вошедших в исследование с миРМП на момент сбора информации были живы 173 (50,1%) больных. Медиана выживаемости составила $74,0 \pm 9,76$ мес., с 95% ДИ (54,9 – 93,2). Клиническая характеристика всех отслеженных пациентов с миРМП представлена в таблице 5.

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов с миРМП

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)	%	Живы	(%)	Медиана выживаемости (месяцы)	Станд. ошибка SE	95% ДИ	Chi – квадрат	p
Все		345	100	173	50,1	74,0	9,7	54,9 – 93,2	-	-
Возраст	>65	80	23,2	42	52,5	82,9	20,1	43,6 – 122,2	0,1	0,752
	≤ 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	0,001
	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	0,001
	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	0,001
	N+	39	11,3	9	23,1	16,5	2,5	11,5 – 21,5		

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.

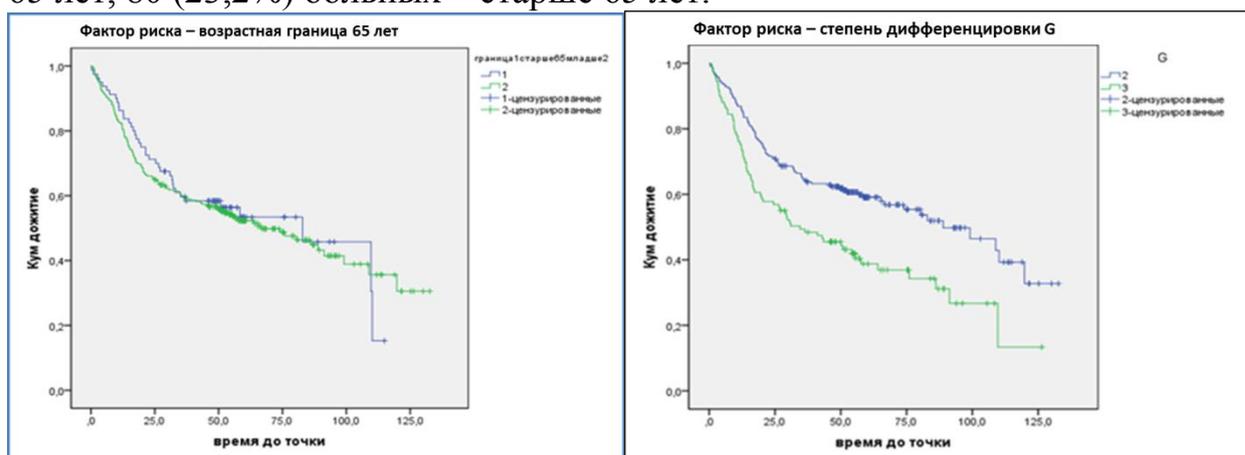


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от возраста и степени дифференцировки

В возрасте до 65 лет были живы 131 (49,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила $82,3 \pm 2,3\%$. Общая трехлетняя выживаемость – $59,8 \pm 3,0\%$, пятилетняя – $52,3 \pm 3,2\%$. Медиана выживаемости составила $66,4 \pm 11,4$ мес. 95% ДИ (44,1 – 88,8). В возрасте старше 65 лет были живы 42 (52,5%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила $86,3 \pm 3,9\%$, трехлетняя $59,7 \pm 5,5\%$, пятилетняя $53,4 \pm 6,1\%$. Медиана выживаемости была равна $82,9 \pm 20,1$ мес. 95% ДИ (43,36 – 122,2). Таким образом, возраст не может являться противопоказанием к специализированным методам лечения, применяемым в онкологической практике.

В. Степень дифференцировки опухоли

Из 345 больных у 236 (68,4%) была выявлена G2, у 109 (31,6%) – G3. У пациентов с G2 на момент сбора данных были живы 133 (56,4%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила $86,9 \pm 2,2\%$, трехлетняя $64,6 \pm 3,1\%$, пятилетняя выживаемость $59,1 \pm 3,3$. Медиана выживаемости составила $88,9 \pm 12,8$ мес., 95% ДИ 63,8 – 113,9. При G3 были живы 40 (36,7%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила $75,2 \pm 4,1$, трехлетняя $49,4 \pm 4,8\%$, пятилетняя $45,5 \pm 4,8\%$, а медиана выживаемости – $34,5 \pm 10,4$ мес., с 95% ДИ=14,1–54,9). Отмечается существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3, $\chi^2=13,44$, $p=0,001$. На рис. 5 представлены графики кривых выживаемости в зависимости от возраста и степени дифференцировки опухоли.

С. Глубина инвазии опухоли (категория Т).

Из 345 больных, у 235 (68,1%) выявлена категория распространенности опухоли T2, у 110 (31,9%) T3 – T4. При T2 были живы 141 (60,0%) больных, при этом общая годовичная выживаемость составила $88,1 \pm 2,1\%$, пятилетняя $59,6\% \pm 3,4$. Медиана составила $119,8 \pm 31,2$ мес., 95% ДИ=58,7 – 180,9. При T3 T4 были живы 32 (29,1%) больных, при этом годовичная выживаемость составила $72,7 \pm 4,3\%$; трехлетняя $42,7 \pm 4,7\%$; пятилетняя $37,5 \pm 4,7\%$. Медиана выживаемости равняется $20,4 \pm 5,1$ мес., 95% ДИ (10,4 – 30,3). На рис. 6 представлены графики кривых выживаемости в зависимости от Т и статуса лимфоузлов. При этом, сравнение Т, статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 23,95$, $p = 0,001$.

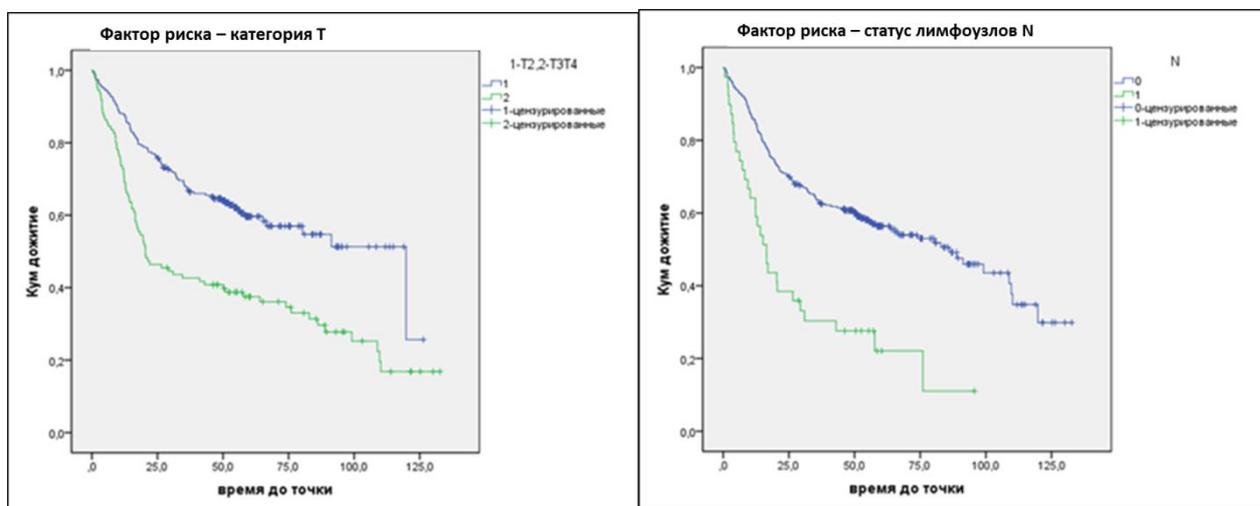


Рис. 6. Выживаемость в зависимости от категории Т и статуса лимфоузлов

Д. Поражение лимфоузлов

Из 345 больных у 306 (88,7%) поражения лимфоузлов не было (N0), а у 39 (11,3%) больных отмечалось поражение лимфоузлов (N+). При N0 были живы 164 (53,6%) пациента, при этом общая годовичная выживаемость равна $85,6 \pm 2,0\%$, трехлетняя $63,5 \pm 2,8\%$, пятилетняя – $56,4 \pm 3,0\%$. Медиана выживаемости составила $86,1 \pm 10,7$ мес., 95% ДИ (65,1 – 107,1). При N+ были живы 9 (23,1%) пациентов, при этом общая годовичная выживаемость –

64,1±7,7%, трехлетняя 30,4±7,4%, пятилетняя выживаемость – 22,1±7,6%. Медиана выживаемости составила 16,5±2,5 мес., 95% ДИ (11,5 – 21,5). Отмечается существенная разница в медиане выживаемости (86,1 и 16,5 месяца) статистически разница была достоверной, $\chi^2 = 26,26$, $p = 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОУНОСЯЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ

В данную группу вошли пациенты: 1) подвергнутые сразу радикальной операции; 2) подвергнутые радикальной операции после НАПХТ; 3) подвергнутые радикальной операции после НАХЛТ. РЦЭ во всех вариантах выполнялась по стандартной методике. Операция включала в себя тазовую лимфодиссекцию: объем лимфодиссекции включал в себя удаление клетчатки с лимфоузлами в области запирающей ямки и по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов. Удалено от 14 до 26 лимфоузлов, в среднем 18,1±1,4. Среднее время операции составило 265±22,5 минут. Величина кровопотери составила в среднем 630±50 мл, варьировала от 300 до 2000 мл.

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 релапаротомии. 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 (илеумкондуит), имели гораздо меньшее количество осложнений, послеоперационный период протекал легче, а больные восстанавливались быстрее. Предпочтение в данной операции отдавалось людям пожилого возраста, ослабленным и женщинам.

При выполнении НАТ (химио-, химио-лучевой терапии) выраженных токсических осложнений не наблюдалось, больные переносили лечение удовлетворительно. В целом, все перечисленные осложнения не сильно отличались между группами НАХТ и ХЛТ, 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.

После НАТ проводилась РЦЭ. Проведение системной НАПХТ позволило добиться объективной эффективности равной 60%, а морфологически подтвержденный ответ опухоли на химиотерапию в виде лечебного патоморфоза III-IV степени имел место у 40% пациентов. В группе НАПХТ + НАДЛТ зарегистрированный клинически объективный эффект на проводимое лечение был отмечен в 68,6% случаев; эффективность лечения, подтвержденная исследованием терапевтического патоморфоза, составила 85,7% с частотой III и IV степени регрессии у 51,4% больных.

Отдаленные результаты в группе оргоуносящего лечения

Нами проанализированы результаты лечения пациентов, прошедших оргоуносящее лечение, которым проведена РЦЭ с или без НАТ (n=280). Из 280 больных на момент анализа живы – 149 (53,2%). Медиана выживаемости составила 82,9±12,2 мес., 95% ДИ (59,1 – 106,7. При этом общая годовичная выживаемость равна 82,9±2,3%, трехлетняя 61,4±2,9%, пятилетняя 55,6±3,0%. В таблице 6 приведены сводные данные по всем цензурируемым пациентам, которым проведена РЦЭ и с любым из вариантов НАТ (НАТ+РЦЭ).

Таблица 6. Пациенты, которым проведено оргоуносящее лечение (n=280)

Факторы риска	Сравнение	Пациенты (%)	%	Живы	(%)	Медиана выж-ния (мес.)	SE	95% ДИ	Chi – квадрат	P (Log-rank test)
Все		280	100	149	53,2	82,9	12,2	59,1 – 106,7	-	-
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		
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		

Отдаленные результаты лечения подгруппы пациентов, прошедших радикальную цистэктомию (без неоадьювантной терапии)

Так, из 280 больных с миРМП 220 - проведена РЦЭ. На момент сбора информации живы 121 больных (55,0%). Медиана выживаемости составила 82,9±9,0 мес., 95% ДИ (65,2-100,6). Общая годовичная выживаемость составила 85,0±2,5%, трехлетняя 62,7±3,3%, пятилетняя 57,6±3,4%.

Пациентов >65 лет было 24,5%, соответственно ¾ пациентов (75,5%) составили пациенты равной или моложе 65 лет. Большинство 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 (Т3-Т4). 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%).

Отдаленные результаты лечения подгруппы пациентов после НАПХТ+РЦЭ

Из 25 пациентов миРМП 14 больных, или 56%, были живы на момент контрольного обследования. Общая одногодичная выживаемость у этой группы пациентов составила $76\pm 8,5\%$, трехлетняя – $64\pm 9,6\%$, а общая пятилетняя выживаемость – $60,0\pm 9,8\%$. Медиана выживаемости в данной группе на момент сбора информации еще не была достигнута. Отмечена существенная разница в выживаемости в зависимости от глубины инвазии, степени дифференцировки опухоли и состояния лимфоузлов, однако только отсутствие поражения лимфоузлов оказалось статистически значимым фактором риска

Отдаленные результаты терапии пациентов, получивших органоуносящее лечение в составе неoadьювантной химиолучевой терапии

На момент сбора информации были живы 14 больных (40,0%). Медиана выживаемости составила $50,1\pm 13,9$ месяцев, 95% ДИ (22,8 – 77,4). При этом общая одногодичная выживаемость была равна $74,3\pm 7,4\%$, трехлетняя - $54,3\pm 8,4\%$, а пятилетняя - $41,3\pm 8,6\%$. При рассмотрении факторов риска возраст старше 65 лет и низкодифференцированные опухоли (G3) оказались статистически значимыми факторами риска при проведении данного вида лечения

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С миРМП, ПОДВЕРГНУТЫХ ОРГАНОСОХРАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ

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

Органосохранное лечение в некоторых ситуациях назначается как альтернатива органоуносящему лечению, но оно должно сочетать в себе операцию, ХЛТ. Из 65 цензурированных пациентов с миРМП, которые были подвергнуты органосохранной терапии, 32 проведена мультимодальная терапия, включающая в себя 2-4 курса ПХТ и ДЛТ терапию. Всего было проведено 80 курсов ХТ, среднее количество курсов на одного пациента – 2,5, при этом 2 курса получили 65,6% (n=21), 3 курса – 18,8% (n=6), 4 курса – 15,6% (n=5). ХТ имела небольшое количество побочных эффектов и удовлетворительно переносилась. Всего у 9 пациентов (28%) наблюдались не выраженные гематологические осложнения: 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 ЖКТ в виде тошноты и рвоты легкой степени тяжести, отмечались у 20 (62,5%) из 32 больных. Эти проявления были связаны с использованием цисплатина (высокий эметогенный потенциал). Токсические проявления ХТ были незначительны, что не приводило к увеличению перерыва между курсами химиотерапии.

Следующий этап включал в себя назначение ДЛТ до СОД 40 Гр. На фоне проводимой ЛТ 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 ДГПЖ. 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 ЛТ (40Гр). На основании проведенных обследований получены следующие результаты: регрессия опухолевого процесса наблюдалась у – 23 (71,9%), стабилизация – 9 (28,1%). Таким образом, проведение мультимодальной ХЛТ позволило добиться объективной эффективности равной 71,9%. В целом в данную группу вошли те пациенты, у которых удалось добиться клинической эффективности лечения. Дальше, в случае отсутствия продолженного роста (остаточного образования) эти пациенты прошли второй этап ЛТ до СОД 64 Гр.

Из 65 больных с миРМП, которые были подвергнуты органосохранному лечению, у 33 (50,8%) из них **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, даже была 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%)

Отдаленные результаты лечения в общей группе органосохранного лечения. На момент сбора данных из 65 пациентов живы - 24 (36,9%). Медиана выживаемости составила $43,4 \pm 14,2$ мес. При этом общая годовичная выживаемость была довольно высокой и составила $84,62 \pm 2,0$ %, трехлетняя составила $51,9 \pm 6,5$ %, т.е. почти половина (48,1%) умерло в ближайшие 3 года после лечения. Далее, выживаемость снижалась со временем, и пятилетняя выживаемость составила $38,1 \pm 7,1$ %.

Мы отследили отдаленные результаты лечения в зависимости оттого был соблюден данный протокол лечения или нет.

Результаты лечения пациентов, получивших органосохранное мультимодальное лечение по протоколу (n=32)

На момент сбора информации живы 17 больных (53,1%). Медиана выживаемости составила $50,8 \pm 26,8$ месяцев. При этом общая годовичная выживаемость – $90,6 \pm 5,2$ %, трехлетняя – $66,1 \pm 9,1$ %, пятилетняя – $48,2 \pm 12,8$ %. Факторы прогноза (возраст, категория T, G и N) играли значение в выживаемости пациентов, однако они оказались статистически не значимыми у этой категории больных, возможно в виду малой выборки.

Результаты лечения пациентов, получивших комплексное лечение (не соблюден протокол мультимодального лечения) (n=33)

Среднее время наблюдения за данной группой пациентов составило $42,7 \pm 6,5$ месяцев. На момент сбора информации живы 7 больных (21,2%). Общая годовичная выживаемость у этой группы пациентов составила $78,8 \pm 7,1$ %, трехлетняя - $39,4 \pm 8,5$ %, пятилетняя выживаемость составила $29,5 \pm 8,1$ %. Медиана выживаемости в данной группе составила $27 \pm 6,3$ месяцев.

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

Уровни экспрессии иммуногистохимических маркеров определены в тканях опухоли у 32 пациентов с миРМП, которые были подвергнуты мультимодальной органосохранной терапии.

При ИГХ определении маркеров Ki67, белков апоптоза P53, BCL2 установлены следующие данные (таблица 7). Пациенты с уровнем Ki67 более 14%, имели статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение общей выживаемости до 20,0%, ОР смерти в 4,53 раза 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 установлен достоверный ($p < 0,01$) низкий уровень общей выживаемости – 38,1%. У этой группы пациентов медиана 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.

Таблица 7. Результаты в зависимости от уровня экспрессии опухолевых маркеров.

Опухолевые маркеры	Уровень маркеров	Выживаемость общая, %	Медиана выж-ия, 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 положительны	+	0	3,0	7,2	1,03 – 50,55	0,05

При BCL2 >10% выживших пациентов к моменту сбора статистических данных не было.

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

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.

При рассмотрении случаев с наличием факта увеличенного уровня любого рассматриваемого маркера, общая выживаемость составила 39,1%, медиана равнялась 43,4 месяцам, риск смерти выше в 5,48 раз, по сравнению с подгруппой, где не было увеличения маркеров, $p = 0,01$.

При коэкспрессии трех маркеров, выживших пациентов не было, медиана выживания составила 3,0 мес., риск смерти выше в 7,2 раза, $p = 0,05$.

Таким образом, определение маркеров Ki67, bcl-2 и p53 в опухолевой ткани при миРМП позволило выявить значимые факторы прогноза. Наблюдается прямая зависимость от уровня экспрессии ИГХ 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.

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ МИРМП

Нами проведен ретроспективный анализ всех 345 цензурируемых пациентов с ми РМП и был оценен ОР смерти в зависимости от факторов риска и проведенной терапии в таблице 8. У пациентов старше 65 лет медиана выживания оказалась выше, чем у тех, кто моложе 65 лет (82,9 в сравнении с 66,4 мес., соответственно). Возможно, это свидетельствует о биологической природе опухоли и реактивности организма.

Таблица 8. 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	82,9	43,4	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

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 $p < 0,01$). ОР смерти был на 40% меньше при отсутствии поражения лимфоузлов опухолью.

Интересен факт влияния проведенного лечения на выживаемость пациентов с миРМП. Нами подтверждено, что общепринятый стандарт лечения – РЦЭ 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 оргаоуносящее лечение) проведение НАПХТ и НАДЛТ 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 НАПХТ и НАДЛТ 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 ХТ и на 23% хуже при проведении лучевой терапии у данной категории пациентов. Сравнительный анализ показывает отсутствие достоверности данных фактов ($p=0,35$ и $p=0,07$). Это отображено на рис.7, в виде «лесного графика».

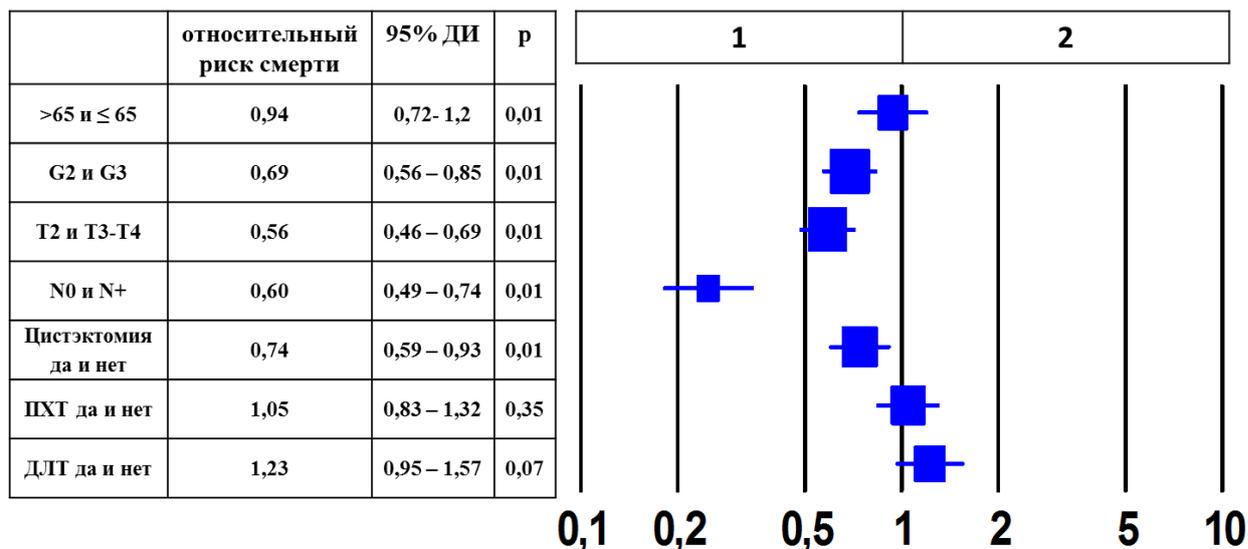


Рисунок 7 – «Лесной график» (Forest- plot) для всех пациентов с миРМП, в зависимости от различных факторов риска (n= 345)

Таким образом, РЦЭ должна являться методом выбора при лечении пациентов с миРМП, при использовании которой ОР 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 ОР смерти на 6% меньше у пациентов старше 65 лет ($p<0,01$).

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 обалсти, 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%.

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 $52,5\% \pm 2,8\%$. 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 оргаоуносящее 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 оргаоуносящего лечения проведение неоадьювантной 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 неоадьювантном 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 оргауносящего лечения непосредственная клиническая эффективность неоадьювантной 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 неоадьювантной 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 НИИОиР, 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 неoadъювантной 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 опубликованных работ по теме диссертации

1. Нургалиев Н.С., Турекеев Б.А., Нургожин Е.А., Онгарбаев Б.Т. Радикальная цистэктомия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря //Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической онкологии: ранняя диагностика и современные подходы в лечении онкологических больных». Семей.-2007.-С.135-136.
2. Онгарбаев Б.Т., Филиппенко В.И., Нургалиев Н.С. Трансуретральное УЗИ в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря //Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической онкологии: ранняя диагностика и современные подходы в лечении онкологических больных». Семей.-2007.-С.101-102.
3. Нургалиев Н.С., Онгарбаев Б.Т. ТУР в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря// Сборник трудов IX Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алматы.-2008. -С.224-225.
4. Нургалиев Н.С. Инвазивный рак мочевого пузыря – радикальная цистэктомия или органосохраняющее лечение?// Сборник трудов IX Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алматы.-2008. -С.225-227.
5. Нургалиев Н.С., Онгарбаев Б.Т., Турешева А.О. Роль неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) в лечении инвазивного рака мочевого пузыря //V-международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация.

Здоровье», посвященная 20-летию прекращения ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Семей, 29 августа 2009 года.-С.237

6. Нургалиев Н.С. Методы деривации мочи при радикальной цистэктомии //V-международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье», посвященная 20-летию прекращения ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Семей, 29 августа 2009 года.-С.236

7. Нургалиев Н.С., Онгарбаев Б.Т., Лашкул С.В., Куандыков Е.А., Шалекенов С.Б. Радикальная цистэктомия – результаты лечения// Научно-практический журнал «Вестник Казахского национального медицинского университета». Материалы научно-практических конференций Дни Университета. 2009, №4.-С.232-234.

8. Нургалиев Н.С. Поздние осложнения после радикальной цистэктомии//Онкология и радиология Казахстана.-2010,-№3-4.-С.79-80

9. Нургалиев Н.С. Неоадьювантная полихимиотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря// Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов.-2010.-С.150-151.

10. Нургалиев Н.С. Опыт применения модифицированной цистэктомии по методике Йенской урологической клиники// Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов.-2010.-С.151.

11. Онгарбаев Б.Т., Нургалиев Н.С. Послеоперационные осложнения после радикальной цистэктомии// Материалы съезда урологов Казахстана и II Евразийского андрологического конгресса «Инфекции мочевыделительной системы», «Лапароскопическая урология», «Мужское здоровье». Алматы.-2010.-С.75-76.

12. Нургалиев Н.С. Возможность сохранения эректильной функции у мужчин после радикальной цистэктомии// Материалы съезда урологов Казахстана и II Евразийского андрологического конгресса «Инфекции мочевыделительной системы», «Лапароскопическая урология», «Мужское здоровье». Алматы.-2010.-С.201-202.

13. Нургалиев Н.С. Непосредственные результаты неоадьювантной полихимиотерапии рака мочевого пузыря// Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе.-2010.(1043)

14. Нургалиев Н.С., Косанов М.С., Кенжебаев Б.Ж., Онгарбаев Б.Т., Ишкинин Е.И. Анализ результатов хирургического лечения больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.// Материалы VI конгресса Российского общества онкоурологов.-2011.-С.183.

15. Нургалиев Н.С., Онгарбаев Б.Т., Ишкинин Е.И. Неоадьювантная полихимиотерапия при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря// Материалы VI конгресса Российского общества онкоурологов.-2011.-С.183-184.

16. Нургалиев Н.С., Косанов М.С., Онгарбаев Б.Т., Ишкинин Е.И. Оценка эффективности применения НАПХТ при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря// Онкология и радиология Казахстана.-2011,-№2.-С.56-58

17. Нургалиев Н.С. Поздние осложнения после радикальной цистэктомии// Материалы конференции онкоурологов стран СНГ «Актуальные вопросы диагностики и лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы». 6-7 апреля 2012г. Киев. Клиническая онкология, специальный выпуск №1 (2012). -С.42
18. Жегалик А.Г., Красный С.А., Ролевич А.И., Поляков С.Л., Василевич В.Ю., Полуянчик А.В., Нургалиев Н.С., Суконко О.Г. Влияние состояния регионарных лимфатических узлов на скорректированную выживаемость больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования// Материалы VIII конгресса Российского общества онкоурологов.-2013.-С.100-101.
19. Нургалиев Н.С., Косанов М.С., Онгарбаев Б.Т., Гасанов З.Б. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря// Материалы VIII конгресса Российского общества онкоурологов.-2013.-С.106-107.
20. Косанов М.С., Соколенко Е.Г., Нурсулейменова М.А., Нургалиев Н.С. Прогностическое значение маркеров Ki 67, Vcl 2, P53 в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря //Евразийский Онкологический Журнал №3 (03) 2014. Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.-16-18 сентября, 2014.-С.714
21. Нургалиев Н.С. Эффективность внутривезикулярной БЦЖ-терапии при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Ближайшие и отдаленные результаты// Евразийский Онкологический Журнал №3 (03) 2014. Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.-16-18 сентября, 2014.-С.732-733.
22. Нургалиев Н.С., Косанов М.С., Ишкинин Е.И., Онгарбаев Б.Т., Смагулова К.К. Мультимодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря – результаты органосохранного лечения// Евразийский Онкологический Журнал №3 (03) 2014. Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.-16-18 сентября, 2014.-С.733.
23. Косанов М.С., Нургалиев Н.С., Нурсулейменова М.А., Ишкинин Е.И., Смагулова К.К. Результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря методом мультимодальной терапии //Материалы V Съезда онкологов Казахстана.-Алматы, 2014.-№157.
24. Нургалиев Н.С., Ишкинин Е.И., Косанов М.С., Онгарбаев Б.Т., Гасанов З.Б. Результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря// Материалы X юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов.-2015.-С.86-87.
25. Нургалиев Н.С., Ажмагамбетова А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Эпидемиология рака мочевого пузыря по Республике Казахстан за 2004-2013 годы //Онкология и радиология Казахстана.-Алматы, 2015.-№1(35).-С.3-6.;
26. Нургалиев Н.С. Влияние экологических факторов на заболеваемость раком мочевого пузыря в регионах Республики Казахстан //Материалы

международной научно-практической конференции «Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии», г.Саратов 2015.- С.84-88

27. Нургалиев Н.С., Арзыкулов Ж.А., Макимбетов Э.К. Результаты комбинированной терапии рака мочевого пузыря// Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета.-2015. -Том15 №4. -С.109-112;

28. Нургалиев Н.С. Влияние состояния лимфоузлов на выживаемость при раке мочевого пузыря // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета.-2015. -Том15 №4. -С.113-115

29. Нургалиев Н.С., Арзыкулов Ж.А., Макимбетов Э.К. Неoadьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря// Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. -2015. -Том15 №7. - С.126-129;

30. Нургалиев Н.С., Макимбетов Э.К., Райханова Л., Ажмагамбетова А.Е. Эпидемиологические аспекты рака мочевого пузыря в Актюбинской области Республики Казахстан// Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. -2015. -Том15 №7. -С.130-132;

31. Нургалиев Н.С., Сейсенбаева Г.Т., Каргабаев Е.Ж. Дескриптивный эпидемиологический анализ рака мочевого пузыря в Алматинской области Республики Казахстан //Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - 2015. -Том15 №11. -С.128-130;

32. Косанов М.С., Нургалиев Н.С., Ишкинин Е.И. Органосохранное лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря //Евразийский Онкологический Журнал 2016, том 4, №2. Тезисы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.-15-17 июня, 2016г., Минск.-С.379.

33. Нургалиев Н.С., Ишкинин Е.И. Оптимизация комплексной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря //Евразийский Онкологический Журнал 2016, том 4, №2. Тезисы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.-15-17 июня, 2016г., Минск.С.384.

34. Клиническое руководство «Онкология» том 2. Глава №10. Онкоурология, – Алматы, 2016. – С. 110-275. Печатный К.Ш. Нургазиев, Н.С. Нургалиев, М.С. Косанов, Б.Т. Онгарбаев, З.Т. Ильянова, Р.З. Абдрахманов, Ж.Ж. Жолдыбай, Н.А. Чичуа, Т.З. Ержанова, В.Б. Ким, Ж.А. Тельгузиева. ISBN 978-601-80457-5-2

35. Нургалиев Н.С. Хирургическое лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря //Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - 2016. Том16 №3. -С.72-74;

36. Нургалиев Н.С. Эффективность неoadьювантной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря// Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. -2016. Том16 №3. -С.75-77;

37. Нургалиев Н.С. Этническая вариабельность рака мочевого пузыря в Республике Казахстан//Казанский Медицинский Журнал. -2016. -Том ХСVII №1. -С.120-124;

38. Нургалиев Н.С., Ишкинин Е.И. Эффективность неоадьювантной лучевой терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря //Казанский Медицинский Журнал. -2016. -Том ХСVII №3. -С.331-336;
39. Нургалиев Н.С. Оптимизация неоадьювантных химиолучевых методов лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. - 2016. №4. -С.87-94;
40. Нургалиев Н.С., Арзыкулов Ж.А., Ишкинин Е.И. Неоадьювантная полихимиотерапия с радикальной цистэктомией в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря //Сибирский Онкологический Журнал. -2016. Том 15 №4. -С.45-49;
41. Нургалиев Н.С., Нургазиев К.Ш. Эпидемиология рака мочевого пузыря в Республике Казахстан//Уральский Медицинский Журнал. 2016. №1 (134). С.31-34;
42. Нургалиев Н.С. Неоадьювантная терапия рака мочевого пузыря против только цистэктомии //Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. -2017. -Том17 №7. -С.62-64;
43. Нургалиев Н.С. Ишкинин Е.И., Онгарбаев Б.Т., Косанов М.С. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения мышечно- инвазивного рака мочевого пузыря в зависимости от неоадьювантной терапии //VI съезд онкологов и радиологов Казахстана «Интеграция технологий и знаний», Онкология и радиология Казахстана (спецвыпуск) 2017. – С. 111
44. Нургалиев Н.С. Ишкинин Е.И., Онгарбаев Б.Т. Какие прогностические факторы могут влиять на отдаленные результаты органосохраняющего лечения мышечно- инвазивного рака мочевого пузыря.// 6 съезд онкологов и радиологов Казахстана «Интеграция технологий и знаний», Онкология и радиология Казахстана (спецвыпуск) 2017. – С. 113
45. Нургалиев Н.С. Ишкинин Е.И., Онгарбаев Б.Т., Косанов М.С. Эффективность мультимодальной терапии при органосохранном лечении мышечно- инвазивного рака мочевого пузыря.// 6 съезд онкологов и радиологов Казахстана «Интеграция технологий и знаний», Онкология и радиология Казахстана (спецвыпуск) 2017. – С. 113.

Соискатель _____

**НУРГАЛИЕВ
НУРЖАН СЕРИКОВИЧ**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

14.01.12- онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

разрешено в печать 28.06.2018
протокол №9