

© И.А.Корнеев, 2006
УДК 616.6-006.6-036.8

И.А.Корнеев

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ВЫБОРЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ УРОТЕЛИЯ

I.A.Korneev

COMPLEX ASSESSMENT OF PROGNOSTIC FACTORS IN CHOOSING METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH SUPERFICIAL AND LOCALLY-SPREAD CARCINOMA OF THE UROTHELIUM

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. На основании комплексной оценки прогностических факторов разработать рекомендации по выбору метода лечения больных с карциномами уротелия. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального хирургического лечения 452 больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия мочевого пузыря – 344 (76,1%), мочевого пузыря и уретры – 33 (7,3%), почечной лоханки – 37 (8,2%), мочеточника – 23 (5,1%), почечной лоханки и мочеточника – 15 (3,3%) пациентов соответственно. Соотношение мужчин и женщин составило 3,2:1, средний возраст – 62,4±13,2 года. Всем больным было проведено радикальное оперативное лечение. В дополнение к стандартному гистологическому исследованию категорий TNMG в опухолевой ткани выполняли подсчет эффекторов стромы, анализировали параметры распределения ядрышковых организаторов и индекса Ki-67. Выживаемость больных раком уротелия верхних и нижних мочевых путей после первого, третьего и пятого годов послеоперационного наблюдения составила 72%, 29%, 19% и 91,7%, 77,8%, 68,6% соответственно. У 69% больных в мочевом пузыре были выявлены рецидивы, срок появления рецидива колебался от 0,5 до 62 месяцев и в среднем составил 11,9±1,8 месяца. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Высокая пролиферативная активность, инвазивный рост, низкая степень дифференцировки, слабая выраженность стромального компонента и высокая степень его инфильтрации эффекторами, плоскоклеточный рак и аденокарцинома в сочетании с инфильтративным характером роста, множественностью и большими размерами новообразований у больных в возрасте старше 60 лет, с нарушениями уродинамики и инфицированием мочевых путей указывают на наиболее высокий риск послеоперационного прогрессирования и рецидивирования карцином уротелия. В зависимости от значений факторов риска разработаны рекомендации по выбору метода лечения пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Комплексный подход в выявлении прогностически неблагоприятных факторов, определяющих риск агрессивного биологического поведения рака после радикального хирургического вмешательства, дает возможность выбрать правильную лечебную тактику у больных с карциномами уротелия.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рак почечной лоханки и мочеточника, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to develop recommendations for choice of the method of treatment of patients with carcinomas of the urothelium. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective investigation of findings of primary examination and 5 year dispensary follow-up was carried on after radical surgical treatment of 452 patients with superficial and locally-spread carcinoma of the urothelium (urinary bladder – in 344 (76.1%), urinary bladder and urethra – 33 (7.3%), renal pelvis – 37 (8.2%), ureter – 23 (5.1%), renal pelvis and ureter – 15 (3.3%) patients respectively). The ratio of men and women was 3.2:1, mean age – 62.4±13.2 years. All patients underwent radical operative treatment. In addition to standard histological investigation of TNMG categories in tumor tissue the stroma effectors were calculated, an analysis of the parameters of distribution of nucleolus organizers and Ki-67 index was made. Survival of the patients with carcinoma of urothelium of the upper and lower urinary tracts after the first, third and fifth years of postoperative follow-up was 72%, 29%, 19%, and 91.7%, 77.8%, 68.6% respectively. Recurrences were found in the urinary bladder in 69% of the patients, the term of the appearance of recurrences was from 0.5 through 62 months and was at an average 11.9±1.8 months. **RESULTS.** High proliferative activity, invasive growth, low degree of differentiation, weakly pronounced stromal component and high degree of its infiltration by effectors, squamous cell cancer and adenocarcinoma in combination with the infiltrative character of growth, plurality and big sizes of tumors in patients older than 60 years, with impaired urodynamics and infected urinary tracts point to the highest risk of postoperative progressing and recurrences of carcinomas of the urothelium. Recommendations for choice of the method of treatment of such patients were developed depending on the significance of the risk factors. **CONCLUSION.** A complex approach in detection of prognostically unfavorable factors determining the risk of aggressive biological behavior of cancer after radical surgical interventions allows possible decision on the correct medical strategy in patients with carcinomas of the urothelium.

Key words: urinary bladder cancer, renal pelvis and ureter cancer, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время выбор метода лечения больных раком уротелия мочевых путей в основном производят в зависимости от принадлежности опухолей к классификационным категориям [1]. Параметры существующей классификации по системе TNM [2] с учетом дифференцировки опухолевых клеток [3] отражают распространение новообразования и степень светооптического соответствия его клеток нормальной уротелиальной выстилке. Несмотря на то, что существует тесная связь между категориями TNM G и выживаемостью больных, эта классификационная система не позволяет учесть динамические характеристики злокачественного процесса, от которых зависит его потенциальная агрессивность [4]. Светооптическая характеристика опухолевых клеток не всегда позволяет полноценно судить об их биологической активности, так как не отражает всей полноты имеющихся в них, соответствующих злокачественной трансформации иммунологических, биохимических и генетических изменений [5, 6].

Таким образом, в соответствии с современными представлениями термин «рак уротелия» объединяет группу заболеваний, различающихся не только по первичным проявлениям и морфологическим характеристикам опухолей, но и по клиническому течению. Первоочередной задачей является выявление больных с высоким риском прогрессирования рака, которые нуждаются в наиболее радикальном подходе, использовании комплекса хирургических методов в сочетании с назначением средств химиотерапии и иммунотерапии. В то же время пациенты с благоприятным прогнозом должны быть освобождены от бремени ненужных лечебных мероприятий, следовать упрощенному протоколу динамического наблюдения и через определенный период времени сняты с учета.

Изучение возможных дополнительных прогностических факторов у больных раком уротелия проводится в разных направлениях. Несмотря на большой объем опубликованных работ, низкая воспроизводимость полученных разными авторами результатов и противоречивость выводов не позволяют однозначно рекомендовать универсальный прогностический критерий. Поэтому многие исследовательские центры идут путем анализа собственного клинического материала, выбора наиболее информативных признаков и использования комплекса полученных показателей в проспективных наблюдениях для последующей динамической коррекции. В нашем исследовании была проведена аналогичная работа с использованием клинических, биохимических, цитологических, гистологических,

морфометрических, иммуногистохимических и математических методов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены материалы ретроспективного анализа клинических и лабораторных данных первичного обследования и диспансерного наблюдения, полученных у 452 больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия. У 344 (76,1%) пациентов новообразования располагались в мочевом пузыре, у 33 (7,3%) – в мочевом пузыре и простатическом отделе мочеиспускательного канала, у 37 (8,2%) – в почечной лоханке, у 23 (5,1%) – в мочеточнике, у 15 (3,3%) – в почечной лоханке и мочеточнике.

Среди поступивших преобладали мужчины (345 чел., 76,3%), женщин было меньше (107 чел., 23,7%). Соотношение мужчин и женщин составило 3,2:1, при этом в подгруппе больных раком почечной лоханки и мочеточника оно оказалось равным 2:1, а в подгруппе больных раком мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала – 3,7:1. Возраст пациентов варьировал от 19 до 98 лет и в среднем составил $62,4 \pm 13,2$ года. У 306 (67,7%) больных опухоли были одиночными, множественные новообразования выявлены у 146 (32,3%) пациентов.

Все больные были радикально оперированы: 72 (96%) больным раком почечной лоханки и мочеточника выполнена радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря, 3 (4%) больным раком мочеточника – сегментарная резекция. При карциномах мочевого пузыря и уретры в стадиях Ta-T1 300 (79,6%) больным выполняли трансуретральную электрорезекцию опухоли. Лазерную коагуляцию новообразований применили у 17 (4,5%) пациентов. При инвазивных новообразованиях мочевого пузыря 20 (5%) больным выполняли радикальную цистэктомию. Проанализированы материалы 40 (10,6%) больных раком мочевого пузыря, которым с 1985 по 1991 гг. в городской онкологической больнице №8 была выполнена открытая резекция мочевого пузыря.

После выписки из стационара минимальная продолжительность жизни составила 2 месяца, максимальная – 30 лет. Выживаемость без признаков опухолевой прогрессии больных раком уротелия верхних и нижних мочевых путей после первого, третьего и пятого годов послеоперационного наблюдения составила 72%, 29%, 19% и 91,7%, 77,8%, 68,6% соответственно. У 69% больных в мочевом пузыре при контрольных цистоскопических исследованиях в послеоперационном периоде были выявлены рецидивы. Срок появления реци-

дива колебался от 0,5 до 62 месяцев и в среднем составил $11,9 \pm 1,8$ месяца.

Приготовление препаратов. Операционный биопсийный материал был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM [2], а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F. Mostofi et al. [3].

Изучение эффекторного звена было произведено с применением бинокулярного микроскопа при 600-кратном увеличении (объектив – 40×, бинокулярная насадка – 1,5×, окуляры – 10×). В препаратах были определены участки соединительной ткани, непосредственно прилежащие к опухоли, и в 7 полях зрения выполнен подсчет свободных клеток-эффекторов стромы.

Гистохимическая методика выявления антигена Ki-67 и расчет индекса мечения. После депарафинизации срезы опухоли толщиной 5 мкм инкубировали с моноклональными антителами MIB-1 (1:100; Immunotech, Inc., Westbrook, USA), визуализацию обеспечивали за счет инкубации ткани в растворе 3-амино-9-этилкарбазола (АЕС, Sigma, Pool, UK). Далее при увеличении 600× подсчитывали количество Ki-67 антиген-положительных клеток в 15 полях зрения.

Методика окрашивания и подсчета аргентофильных гранул в ядрышкообразующих районах хромосом. После депарафинизации срезы опухоли толщиной 5 мкм красили раствором азотнокислого серебра по методике Howell and Black [7]. После этого в 100 ядрах прилежащих друг к другу клеток рака мочевого пузыря при помощи иммерсионного микроскопа с увеличением $\times 1000$ и микрофокусировкой подсчитывали количество ядрышек и отдельно расположенных в них аргентофильных гранул, а также рассчитывали их соотношение (коэффициент насыщенности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей работе проведена комплексная оценка клинических, гистологических и биологических признаков. При этом было установлено, что на высокий риск прогрессирования рака почечной лоханки и мочеточника наиболее точно указывают биологические и гистологические признаки новообразований (табл. 1).

Предсказание вероятности пятилетней выживаемости больных раком уротелия почечной лоханки и мочеточника после радикального оперативного лечения может быть произведено ($RI=0,81$; $F=40,93$; $p<0,0001$) с учетом минимальных значений индекса пролиферации $Ki-67_{Min}$ ($p<0,00001$), степени дифференцировки раковых клеток ($p<0,00001$) и среднего количества макрофагов стромы ($p=0,00002$) в соответствии со следующим выражением:

$$ПВ = (4,229 - 0,107 \times Ki-67_{Min} - 0,736 \times G + 0,092 \times МФ_M) \times 100\% \quad (1),$$

где

ПВ – вероятность пятилетней выживаемости больных (%);

$Ki-67_{Min}$ – минимальное значение индекса пролиферации Ki-67 после изучения 15 полей зрения (ув. 600×);

G – степень дифференцировки опухолевых клеток ($G1=3$, $G2=2$, $G3=1$);

$МФ_M$ – среднее количество макрофагов стромы, после изучения 15 полей зрения (ув. 600×).

На основании анализа признаков, перечисленных в табл. 1, пациентам может быть рекомендовано комбинированное лечение и в дополнение к радикальному хирургическому вмешательству – нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря, проведение курса системной химиотерапии. Значения всех перечисленных прогностически неблагоприятных показателей, за исключением глубины инвазии рака, могут быть определены на этапе предоперационной диагностики, поэтому представление о необходимости использования химиотерапевтических средств может предше-

Таблица 1

Биологические и гистологические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия почечной лоханки и мочеточника

Признак	Значение
Высокое значение индекса пролиферации Ki-67	≥ 23
Большая глубина инвазии рака (pT)	$\geq pT2$
Низкая степень дифференцировки опухолевых клеток (G)	G3
Большое количество эозинофильных лейкоцитов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×)	$\geq 0,3$
Большое количество макрофагов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×)	≥ 3
Плоскоклеточный рак	+
Аденокарцинома	+
Слабая выраженность стромального компонента новообразования (% поля зрения, ув. 600×)	< 50

Клинические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия почечной лоханки и мочеточника

Признак	Значение
Инфильтративный характер роста опухоли	+
Количество опухолей	≥2
Быстрое развитие рецидива, мес	≤3
Позднее обращение (мес. после появления симптомов)	>6
Возраст больного, лет	≥60
Боли в пояснице	+
Гидроуретеронефроз	+
ДГПЖ	+
Активная фаза хр.пиелонефрита	+

ствовать радикальному хирургическому лечению, что дает возможность применить неоадьювантный режим химиотерапевтического воздействия.

Прогностически благоприятные значения показателей, представленных в табл. 1, открывают перспективы для применения органосохраняющего лечения. При этом также должны быть приняты во внимание клинические прогностические факторы, указанные в табл. 2.

Предсказание вероятности пятилетней выживаемости больных раком уротелия почечной лоханки и мочеточника после радикального оперативного лечения может быть также произведено ($R^2=0,81$; $F=21,23$; $p<0,0001$) при помощи комплексной оценки биологических, гистологических и клинических прогностических факторов в соответствии со следующим выражением:

$$ПВ = (0,808 \times ПК - 5,544 \times pT + 5,424 \times БП + 0,226 \times Ki-67_{Max} - 0,736 - 38,594) \times 100\% \quad (2),$$

где

ПВ – вероятность пятилетней выживаемости больных (%);

ПК – уровень протромбина сыворотки крови, ммоль/л;

pT – глубина инвазии рака (pTa=1, pT1=2, pT2=3, pT3=4, pT4=5);

БП – наличие болей в поясничной области (нет = 0, есть = 1);

Ki-67_{Max} – максимальное значение индекса про-

лиферации Ki-67 после изучения 15 полей зрения под ув. 600×;

Признаки, перечисленные в табл. 1 и табл. 2, указывали также на высокую вероятность рецидивирования рака почечной лоханки и мочеточника в мочевой пузырь, при котором больным следует рекомендовать проведение адьювантной внутривульварной противорецидивной терапии. Всех остальных больных следует отнести к группе с умеренным риском развития рецидива рака в мочевом пузыре, при котором решение о проведении противорецидивного лечения следует обсуждать индивидуально, с учетом других прогностических факторов.

Как и у больных с карциномами уротелия верхних мочевых путей, на высокий риск прогрессирования рака мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала наиболее точно указывали биологические и гистологические признаки новообразований (табл. 3).

На основании анализа признаков, перечисленных в табл. 3, пациентам с поверхностными карциномами может быть рекомендовано проведение радикальной цистэктомии. В тех случаях, когда эти прогностически неблагоприятные признаки наблюдаются у больных с инвазивным раком, хирургическое лечение следует комбинировать с курсом системной химиотерапии. Значения всех перечисленных прогностически неблагоприятных показателей, за исключением глубины инвазии рака, могут быть определены на этапе предоперационной диагностики, поэтому представление о необходимости использования химиотерапевтических средств у больных инвазивным раком может предшествовать радикальному хирургическому лечению, что дает возможность использовать неоадьювантный режим химиотерапевтического воздействия.

Прогностически благоприятные значения показателей, представленных в табл. 3, открывают перспективы для применения щадящего режима послеоперационного динамического наблюдения больных поверхностным раком мочевого пузыря,

Таблица 3

Биологические и гистологические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала

Признак	Значение
Большая глубина инвазии рака (pT)	≥pT1
Низкая степень дифференцировки опухолевых клеток (G)	G3
Большая неоднородность распределения аргентофильных гранул в ядрышках опухолевых клеток (SD, %)	≥4,3
Большое число ядрышек в ядрах опухолевых клеток	≥1,64
Большая степень неоднородности распределения тучных клеток в опухолевой строме (SD, %)	≥2,4
Большое количество макрофагов в опухолевой строме (в поле зрения, ув. 600×)	≥10
Плоскоклеточный рак	+
Аденокарцинома	+
Слабая выраженность стромального компонента новообразования (% поля зрения, ув. 600×)	<50

Клинические признаки высокого риска прогрессирования рака уротелия мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала

Таблица 4

Признак	Значение
Инфильтративный характер роста опухоли	+
Размер опухоли, см	>4
Количество опухолей	≥2
Расположение опухолей на передней стенке и в шейке мочевого пузыря	+
Расположение опухолей в простатическом отделе уретры	+
Сопутствующий рак in situ уротелия	+
Быстрое развитие рецидива, мес	≤3
Позднее обращение (мес. после появления симптомов)	>6
Возраст больного, лет	≥60
Боли в пояснице	+
Гидроуретеронефроз	+
ДГПЖ	+
Активная фаза хр.пиелонефрита	+

ПС – площадь стромального компонента опухоли (среднее значение, рассчитанное после изучения 7 полей зрения при ув. 600×).

Признаки, перечисленные в табл. 3 и табл. 4, указывали также на высокую вероятность рецидивирования рака мочевого пузыря, при этом параметры распределения ядрышек и аргентофильных гранул в ядрышках позволяли уточнить срок рецидивирования. Больным с высоким риском рецидивирования рака в мочевой пузырь сле-

дует рекомендовать адыювантную внутривезикулярную химио- или иммунотерапию и последующее контрольное обследование не позднее трех месяцев после оперативного лечения. Пациентам с низкой вероятностью развития рецидивов можно рекомендовать более щадящий режим послеоперационных контрольных обследований. Больным, у которых, несмотря на проведение противорецидивной терапии, продолжают развиваться поверхностные рецидивы с низким риском прогрессирования, может быть проведена лазерная коагуляция опухоли.

а при инвазивном раке позволяют решить вопрос о возможности органосохраняющего лечения. При этом также следует принять во внимание клинические прогностические факторы, указанные в табл. 4.

В соответствии с полученными данными о вероятной продолжительности жизни больных раком уротелия мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала можно судить ($R^2=0,74$; $F=11,15$; $p<0,0001$) на основании комплексной оценки биологических, гистологических и клинических прогностических факторов в соответствии со следующим выражением:

$$\text{ПЖ} = 151,544 - 26,428 \times \text{pT} + 14,529 \times \text{XP} - 3,513 \times \text{P} + 1,338 \times \text{AG}_{\text{CV}} - 10,183 \times \text{Y}_{\text{Max}} + 1,614 \times \text{Y}_{\text{CV}} - 69,776 \times \text{KN}_{\text{Max}} + 35,408 \times \text{KN}_A - 2,437 \times \text{KN}_{\text{CV}} - 0,224 \times \text{СК} - 5,533 \times \text{ПС} \quad (7.5),$$

где

pT – глубина инвазии рака (pTa=1, pT1=2, pT2=3, pT3=4, pT4=5),

XP – характер роста опухоли (папиллярный=1, инфильтративный=2, папиллярно-инфильтративный=3),

AG_{CV} – коэффициент вариации распределения аргентофильных гранул в ядрышках 100 прилежащих друг к другу опухолевых клеток, %,

Y_{Max} и Y_{CV} – максимальное число коэффициентов вариации распределения ядрышек в 100 прилежащих друг к другу опухолевых клетках,

KN_{Max}, KN_A и KN_{CV} – максимальное значение, коэффициенты асимметрии и вариации коэффициента насыщенности ядрышек гранулами при анализе 100 прилежащих друг к другу опухолевых клеток,

СК – среднее число эффекторов стромы карцином мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала при исследовании 7 полей зрения (увеличение 600×),

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных раком почечной лоханки и мочеточника, не имеющих признаков метастазирования, радикальное органосохраняющее лечение – нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря является общепринятым подходом, который обеспечивает абластичность в сочетании с профилактикой рецидивирования карцином в труднодоступных для динамического послеоперационного контроля верхних мочевых путях на стороне первичного поражения [4]. Тем не менее, у многих пациентов только хирургического лечения оказывается недостаточно: в послеоперационном периоде рак рецидивирует и прогрессирует, что требует проведения дополнительных лечебных мероприятий. В то же время практика показывает, что у отобранных пациентов с единичными папиллярными поверхностными опухолями может быть успешно проведено менее радикальное вмешательство – сегментарная резекция или эндоскопическая резекция стенки лоханки или мочеточника [8]. Данные, полученные в нашей работе открывают перспективы для дальнейшего применения щадящих органосохраняющих операций у больных с благополучным прогнозом и своевременного применения адыю-

вантной терапии при высоком риске прогрессирования рака.

У большинства больных раком мочевого пузыря опухоли диагностируют на раннем этапе, при котором возможно проведение органосохраняющего лечения. Трансуретральная резекция поверхностных карцином мочевого пузыря успешно применяется на протяжении многих лет в большинстве стран мира. Тем не менее в послеоперационном периоде у 70% пациентов могут появляться рецидивные опухоли [9], среди которых можно выделить три группы. Первая состоит из пациентов, у которых после первичной трансуретральной резекции не наблюдают рецидивов, вторую составляют больные с рецидивирующим течением рака и низким риском прогрессии, в третью — относят пациентов с высокозлокачественными поверхностными карциномами, более половины которых, несмотря на самое агрессивное консервативное лечение, со временем превратятся в инвазивный рак [1].

Первоочередной задачей специалистов является скорейшее выявление пациентов, принадлежащих к третьей группе, так как им требуется в максимально короткие сроки проводить радикальное лечение. Необходимо также идентифицировать пациентов с риском прогрессирования рака среди второй группы и предложить им выбор между радикальным лечением и максимально агрессивным консервативным подходом, в случае неудачи которого также потребуются радикальное лечение. Следует отобрать больных второй группы с рецидивирующим течением рака без риска прогрессирования для проведения эффективной противорецидивной терапии. И, наконец, уточнение принадлежности пациентов к первой группе позволит отказаться от ненужных лечебных мероприятий и следовать более щадящему режиму динамического наблюдения.

Радикальная цистэктомия в большинстве стран является методом выбора при лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря. В ходе операции производят лимфаденэктомию, а вместе с мочевым пузырем единым блоком удаляют предстательную железу и семенные пузырьки у мужчин, а также мочеиспускательный канал, матку, придатки и переднюю стенку влагалища у женщин. Несмотря на это у многих больных происходит дальнейшее прогрессирование заболевания. Показатели 5-летней выживаемости за последние годы практически не изменились и при стадиях pT2, pT3 и pT4 составляют 63%, 31% и 21% соответственно [4]. Лишь глубина инвазии рака и опухолевое поражение регионарных лимфатических узлов в настоящее время позволяют прогнозировать послеоперационную

выживаемость больных без прогрессирования рака, что явно недостаточно для точного выбора тактики лечения. Появление дополнительных прогностических факторов для идентификации опухолей более высокой злокачественности позволило бы отобрать кандидатов для проведения адьювантной системной химиотерапии, а в некоторых случаях, возможно, стало бы поводом для отказа от выполнения радикального хирургического вмешательства.

Радикальная цистэктомия — это еще и травматичная операция, проведение которой сопровождается риском интра- и послеоперационных осложнений, требует от больного адаптации и изменения привычного образа жизни. Известно, что у отобранных больных может быть успешно проведена трансуретральная и открытая резекция стенки мочевого пузыря с инвазивной карциномой уротелия. Результаты подобного консервативного подхода особенно впечатляют при комбинации хирургического лечения с неоадьювантной химиотерапией [10]. Полученное в нашей работе расширение представлений о факторах риска прогрессирования рака способствует более точному отбору пациентов для органосохраняющих вмешательств. Кроме того, оно позволяет выбрать методы лечения при невозможности провести радикальную цистэктомию при раке стадии T2, T3 и T4 у больных с сопутствующими заболеваниями и общим неудовлетворительным состоянием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход в выявлении прогностически неблагоприятных факторов, определяющих риск агрессивного биологического поведения рака после радикального хирургического вмешательства, дает возможность выбрать правильную лечебную тактику у больных с поверхностными и местно-распространенными карциномами уротелия. Взвешенная оценка возможности проведения операции, тщательная предоперационная подготовка, совершенствование хирургической техники, поддержание стабильного состояния больного в ближайшем послеоперационном периоде, а также при использовании химиотерапевтических препаратов и средств иммунотерапии позволяет минимизировать риск прогностически неблагоприятных осложнений на этапе лечебных мероприятий.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность проф. С.Х. Аль-Шукри, проф. М.Г. Рыбаковой, к.м.н. А.Г. Тюрину и к.м.н. В.В. Козлову за консультации, а также содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220
2. Sobin LH, Wittekind C. *Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. Willey-Liss, New York, 1997; 187-190
3. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. 10th ed. World Health Organisation, Geneva, 1973; 3-118
4. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 197 – 270
5. Аничков НМ, Толыбеков АС. *Уротелий: норма, воспаление, опухоль*. Казахстан, Алма-Ата., 1987; 111-212
6. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте*. Издательство СПбГМУ, СПб., 1999; 115 – 163
7. Howell WM, Black DA. Controlled silver staining of nucleolus organiser regions with a protective colloidal developer: a one step method. *Experientia* 1980; 36: 1014-1015
8. Комяков БК, Идрисов ШН, Новиков АИ и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2004; 4: 12 – 15
9. Лопаткин НА, Даренков СП, Чернышев ИВ и др. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. *Урология* 2004; 1: 12-17
10. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 1022-1029

Поступила в редакцию 10.10.2005 г.