

жизни пациентов, являются стадия заболевания, степень клеточной дифференцировки, возраст больного, на основании которых

можно предполагать развитие отдаленных исходов.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Рустам Данисович – ст. ординатор урологического отделения филиала №4 ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Адрес: 143090, г. Краснознаменск Московской области, ул. Победы, д.1. e-mail: garustam@yandex.ru.

Ракул Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, преподаватель кафедры урологии Военно – медицинской академии (198013, г.Санкт-Петербург, Загородный проспект, д. 47). e-mail: rakul@newmail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. - Харьков: Изд-во "Факт", 2004. – 231 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. - 196 с.
3. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer// Recent Results Cancer Res. -2007. – Vol.175. – P.1-8.
4. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer.http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf., 2010
5. Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N. et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer// Evidence report technology assessment № 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999.
6. Tangen C.M., Faulkner J.R., Crawford E.D. et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer// Clin. Prostate Cancer. - 2003. – Vol. 2(1). – P.41-5.
7. [Без автора] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials// Lancet. - 2000. - Vol. 355(9214). – P.1491-8.
8. Stark J.R., Perner S., Stampfer M.J., et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3?// J. Clin. Oncol. - 2009. – Vol. 27(21). –P. 3459-64.

УДК 616-006.61

© С.В. Гармаш, А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, 2011

С.В. Гармаш¹, А.Д. Каприн², Н.Ю. Добровольская¹ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, г. Москва,

²Городская клиническая больница №20, ФПК МР РУДН, г. Москва

В данной статье приводится комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий при осложнениях комплексного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и увеличения безрецидивной выживаемости посредством сохранения намеченного плана лечения.

Ключевые слова: Неинвазивный рак мочевого пузыря, химиотерапия, озонотерапия.

S.V. Garmash, A.D. Kaprin, N.Yu. Dobrovolskaya CURATIVE INTERVENTIONS FOR COMPLICATIONS DUE TO COMBINED TREATMENT OF BLADDER

The article discusses a series of curative rehabilitation interventions for complications due to combined non-invasive bladder cancer treatment. The curative rehabilitation procedures ensure a life quality improvement and a rise in recurrence-free survival rate by maintaining the chosen therapy plan.

Keywords: non-invasive bladder cancer, chemotherapy, ozone therapy.

Рак мочевого пузыря составляет около 4% всех онкологических заболеваний и около 70% опухолей мочевого тракта. По данным ВОЗ, рак мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости России занимает 8-е место среди мужчин и 18 среди женщин. Среди больных с впервые установленным диагнозом рак мочевого пузыря 70% имеют поверхностную опухоль, 25% - инвазивную и 5% имеют метастазы (EORTC and Medical Research Council 2009). В настоящее время ТУР и БЦЖ - иммунотерапия являются стандартом лечения поверхностного рака мочевого пузыря.

К сожалению, высокая токсичность БЦЖ – терапии ограничивает возможности ее применения и ухудшает результаты проводимого лечения. Альтернативной методикой является применение внутривезикулярной химиотерапии, позволяющей снизить частоту рецидивирования в среднем на 18%. Однако в среднем у 32-40% пациентов отмечаются общие и локальные осложнения в виде выраженных циститов, аллергических реакций и прочих изменений, не купирующихся к моменту следующей инстилляций. Существующие в настоящий момент способы лечения этих осложнений не позволяют в полной мере осуществить коррекцию токсических реакций и

продолжить запланированное противоопухолевое лечение в полном объеме. В таких случаях лечение прерывается или может быть прекращено, что в свою очередь, влияет на частоту рецидивирования опухолевого процесса.

Цель исследования: Увеличение безрецидивной выживаемости, улучшение качества жизни пациентов поверхностной формой рака мочевого пузыря за счет снижения количества осложнений, вызванных внутривезикулярной иммуно – химиотерапией, посредством использования системной и локальной озонотерапии.

Материал и методы

В исследование были включены 170 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, из них 30 женщин и 120 мужчин, имеющих поверхностный рак мочевого пузыря и прошедших комбинированное лечение в урологическом отделении РНЦРР с 2002 по 2009г. Время наблюдения после хирургического лечения составило от полугода до 7 лет. Контрольную группу составили n=75 человек, проходивших комбинированное лечение по поводу поверхностного рака мочевого пузыря в 2000 – 2007 годах. Больные отобраны сплошным невыборочным методом (из ретроспективно обследованных).

Сформированы группы сравнения в зависимости от вида комбинированного лечения: 1 группа (комбинированное лечение ТУР + БЦЖ 50 пациентов), 2 группа (комбинированное лечение ТУР + доксорубин 60 пациентов) 3 группа (комбинированное лечение ТУР + митомицин С 60 пациентов).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с последней редакцией классификации TNM международного противоракового союза. Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов морфологически верифицированного переходноклеточного РМП Ta, T1N0M0 и прохождение курса комбинированного лечения: трансуретральная резекция (ТУР) с последующим курсом адьювантной внутривезикулярной химио- или иммунотерапии. Уровень инвазии TaN0M0 отмечался у 44,2% пациентов, в остальных случаях наблюдалось распространение на субэпителиальную соединительную ткань T1N0M0. В исследуемой выборке преобладали больные с высокодифференцированными опухолями мочевого пузыря (68,8%), низкая степень дифференцировки отмечена в 7% случаев. У большинства пациентов опухоль была первичной (65,6%), в остальных случаях отмечался рецидивирую-

щий РМП. У 57,2% обследованных наблюдались единичные опухоли, у остальных – множественные; почти половина новообразований (47,4%) имели размер от 1 до 3 см, ещё треть (33,5%) – более 3 см; наиболее распространенным местом локализации опухоли были правая стенка (40,5%) и левая стенка (37,7%) мочевого пузыря. Гистологически выявлялся преимущественно переходноклеточный рак (95,8), у двух пациентов – плоскоклеточный рак и ещё у семерых – аденокарцинома.

Дополнительно оценивалось распределение пациентов по группам риска раннего и позднего рецидивирования и прогрессии опухоли с использованием классификации наиболее клинически значимых патологических факторов Европейской Организации Исследования и Лечения Рака (EORTC).

Были выделены следующие группы риска:

1. Низкий риск: единичные опухоли, TaG1, <3 см в диаметре.
2. Высокий риск: T1G3, множественные или рецидивные опухоли, CIS
3. Умеренный риск: все остальные опухоли, Ta-1, G1-2, множественные опухоли, > 3 см в диаметре.

Большинство больных находились в группе умеренного (42,3%) и низкого (36,3%) риска рецидивирования поверхностного РМП. Всем пациентам, в рамках комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря, проведена трансуретральная резекция с полным удалением всех видимых опухолей и последующим проведением адьювантной химиотерапии либо иммунотерапии. Внутривезикулярная химиотерапия проводилась по стандартной методике, первая инстилляция выполнялась в первые 12 часов непосредственно после ТУР, последующие однократно в неделю в течение 8 недель. Пациентам с высоким риском прогрессирования после непосредственной инстилляции химиопрепарата, не ранее 2-3 недель назначалась внутривезикулярная иммунотерапия в дозе не менее 1г.

В основном проводимое комбинированное лечение переносилось пациентами удовлетворительно, однако в 36-40% случаев отмечались местные и общие токсические проявления, значительно снижающие качество жизни пациентов и препятствующие своевременному введению химио и иммунотерапии, а в некоторых случаях приводящих к отказу от дальнейшего лечения. При проведении внутривезикулярной иммунотерапии БЦЖ могли отмечаться как местные, так и общие реакции,

наиболее частыми из которых являются лихорадка 34%, макрогематурия 48%, дизурия 32%. При внутривезикулярной химиотерапии, статистически значимых различий побочных осложнений в группе доксорубина и митомицина С не отмечалось. Основными проявлениями осложнений были развитие химических циститов до 44%, дизурических явлений 34%, боли в мочеполовых органах в 15%, в незначительном количестве макрогематурия 8%.

В нашем центре был разработан комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, позволяющих значительно снизить уровень осложнений развивающихся, на фоне комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря, и тем самым сохранить своевременность введений препаратов и продолжительность лечения. Всем пациентам дополнительно к стандартным мероприятиям (противовоспалительная, антибактериальная терапия, применение альфа-блокаторов, ректальные нестероидные препараты) проводился комплекс системной и внутривезикулярной озонотерапии. Системная озонотерапия включала курс из 5-10 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона в подаваемой газовой смеси 15-45 мг/л, в ОФР - 1-6 мг/л. В зависимости от степени гематологических нарушений, их изолированного или сочетанного проявления, динамики гематологических показателей в ходе лечения варьировали количество процедур и концентрацию озона. Местная озонотерапия проводилась в виде инстилляций мочевого пузыря, до 80-100 мл, которые выполнялись через день сразу после начала химио либо иммунотерапии, с концентрацией озона в газовой смеси 30-60 мг/л.

В качестве контрольной группы были использованы данные 75 пациентов, имевших ту же стадию злокачественного процесса, что и основная группа, сравнимых с ними по возрасту и сопутствующей патологии, перенесшим ТУР мочевого пузыря с последующей химио и иммунотерапией. Этим больным использовалась стандартная методика развивающихся осложнений - применение ректаль-

ных противовоспалительных свечей (диклофенак), альфа-блокаторы, противовоспалительная и антибактериальная терапия.

Проводимый нами комплекс мероприятий позволил в значительной степени снизить количество осложнений от проводимого комбинированного лечения. У 63% пациентов удалось предотвратить снижение кратности введения препаратов и отмены проводимого лечения. У пациентов контрольной группы значительно снижались дизурические явления, императивные позывы к мочеиспусканию, сохранялся объем мочеиспускания, значительно снижалось развитие макрогематурии.

Таким образом, разработанный нашей клиникой комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий позволил значительно улучшить качество жизни пациентов за счет снижения осложнений проводимого лечения, сохранить кратность введения препаратов и продолжить проводимое противоопухолевое лечение на запланированном уровне в полном объеме.

Выводы

В целом, у 28% пациентов с внутривезикулярной химиотерапией и более 50% пациентов, получавших БЦЖ-терапию, отмечаются клинически значимые осложнения местного и системного характера. Статистически значимых различий между показателями пятилетней выживаемости и характере рецидивирования в группах с разными видами комбинированного лечения неинвазивного рака мочевого пузыря не выявлено. Осложнения адъювантной внутривезикулярной терапии РМП, приводящие к прерыванию курса иммуно- или химиотерапии, снижают показатели как общей, так и безрецидивной 5-летней опухолево-специфичной выживаемости. Для профилактики и коррекции осложнений послеоперационной внутривезикулярной терапии РМП необходимо использовать комплекс дополнительных лечебно-профилактических мероприятий, включающий озонотерапию и фармакотерапию, которые позволяют достоверно снизить частоту развития как местных, так и общих осложнений.

Сведения об авторах статьи:

Гармаш Сергей Владимирович – научный сотрудник отделения лаборатории урологии и андрологии хирургического отдела ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий России, garmados@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., главный врач 20 гор. больницы г. Москвы, зав. каф. урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН, Москва, ул. Ленская, д. 15, kaprin@mail.ru

Добровольская Наталья Юрьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории комбинированных методов лечения. ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий России Москва, Профсоюзная 86.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Воробьев. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики. // Практическая онкология. — 2003. — № 4 — С. 20–23.
2. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. // под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. — 2005.

3. С.П. Даренков, Н.А. Лопаткин, О.Б. Лоран, Л.Г. Манагадзе, Д.Ю. Пушкар. // Оперативная урология. Классика и новации. // — 2003. — С. 28-31.
4. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical BCG for superficial bladder cancer. // J Urol. — 1987. — N. 137. — P. 220-224.
5. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, et al: Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. // Int J Cancer. — 1989. — N. 44. — P. 605-610.
6. Coe JE, Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in guinea pig bladder. // Immunology. - 1966. - N. 10. - P. 127-136.
7. Colombo R, Salonia A, Da Pozzo LF, et al. Combination of intravesical chemotherapy and hyperthermia for the treatment of superficial bladder cancer: preliminary clinical experience. // Crit Rev Oncol Hematol. — 2003. — N. 47(2). — P. 127-139.
8. de Reijke TM, de Boer EC, Schamhart DH, Kurth KH Immunostimulation in the urinary bladder by local application of *Nocardia rubra* cell wall skeleton preparation (Rubratin) for superficial bladder cancer immunotherapy—a phase I/II study. // Urol Res. — 1997. — N. 25. — P. 117-120.
9. Droller MJ: Commentary on Sarosdy MF et al: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA test. // J Urol. — 1998. — N. 159. — P. 601.

УДК 616.65-002-006

© П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, 2011

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ
 МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРОСТАТЫ**
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья, г. Москва
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Бисфосфонаты обладают высокой эффективностью подавлять резорбцию кости. Золедроновая кислота - самый эффективный препарат этой группы. Мы исследовали 55 больных местнораспространенным раком простаты. Средний возраст пациентов составил 67 лет (54 – 82) лет. Метастазы были исключены при изотопном сканировании костей. Все пациенты получали лечение антиандрогенами. У 21 пациента установлено прогрессирование рака простаты. Всем больным был определен уровень паратгормона, остеокальцина, β -cross-laps. Уровень паратгормона был 39,5 (17,2-106,6) пг/мл, уровень остеокальцина – 20,3 (9,6-52,0) нг/мл, уровень β -cross-laps 0,44 (0,12 – 1,41) нг/мл. У больных с признаками прогрессирования рака простаты выявлено повышение маркера резорбции костной ткани. У 7 из них применили золедроновую кислоту в дозировке 4 мг внутривенно каждые 3 месяца. У других 14 пациентов с признаками прогрессирования рака простаты золедроновая кислота не применялась. Мы выявили снижение уровня маркера резорбции (β -cross-laps) после применения золедроновой кислоты ($p=0,043$). Уровень β -cross-laps без применения золедроновой кислоты не изменился ($p=0,463$). Золедроновая кислота - эффективный ингибитор резорбции костной ткани у больных местнораспространенным раком простаты с признаками прогрессирования.

Ключевые слова: местнораспространенный рак простаты, костная резорбция, бисфосфонаты, золедроновая кислота.

P.V. Glybochko, Yu.G. Aliayev, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko
**BISPHOSPHONATES APPLICATION
 FOR LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER**

Bisphosphonates have shown to be of high efficiency when applied for bone resorption. Zoledronic acid is the most effective preparation of the group. We investigated 55 patients with locally advanced prostate cancer. The age of patients was 67 years (54 – 82) years. Metastases have been excluded by isotope scanning of bones. All patients received treatment by antiandrogens. Twenty one patients had prostate cancer progression. In all the patients, parathormone, osteocalcin, β -cross-laps levels were measured. Parathormone level was 39.5 (17.2-106.6) pg/ml, osteocalcin level was – 20.3 (9.6-52.0) ng/ml, β -cross-laps level was 0.44 (0.12 – 1.41) ng/ml. Patients with prostate cancer progression had an increase in a bone resorption marker (β -cross-laps). Out of their number, 7 patients with prostate cancer progression were treated by zoledronic acid intravenous single injection every 3 months. Another group of 14 patients with prostate cancer progression did not receive zoledronic acid treatment. We have observed a decrease in resorption marker level (β -cross-laps) after application zoledronic acid ($p=0.043$). β -cross laps level without zoledronic acid treatment demonstrated no alterations ($p=0.463$). Zoledronic acid is an effective inhibitor of bone resorption in advanced prostate cancer with progression.

Key words: advanced prostate cancer, bone resorption, bisphosphonates, zoledronic acid.

Бисфосфонаты – химические соединения, которые представляют собой аналог пирофосфата. В отличие от него, имеющего в химической структуре Р-О-Р связь, все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р связи. Кроме того в структуре бисфосфонатов имеются два радикала, обладающих разными функциями. Первый – это обычно ОН-группа, которая увеличивает физико-химическое связывание бисфосфоната с гидроксипатитом, а второй – определяет биологическое действие бисфосфоната на клетки [8]. Эта структурная

модификация позволяет избегать ферментного гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицированном костном матриксе [11].

При резорбции кости бисфосфонаты захватываются из межтканевой жидкости остеокластами, осуществляющими разрушение кости, в свободном виде или связанном с кристаллами гидроксипатита. При этом бисфосфонаты могут оказывать прямое действие на