

30. Jeronimo C, Henrique R, Hoque MO, Ribeiro FR, Oliveira J, Fonseca D, Teixeira MR, Lopes C & Sidransky D 2004b Quantitative RARbeta2 hypermethylation: a promising prostate cancer marker. *Clinical Cancer Research* 10 4010–4014.
31. Jeronimo C, Henrique R, Hoque MO, Mambo E, Ribeiro FR, Varzim G, Oliveira J, Teixeira MR, Lopes C & Sidransky D 2004c A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 10 8472–8478.
32. Васильева Е.Б., Савватеева М.В., Кузнецова Е.М., Фиев Д.Н., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Определение метилированного статуса промоторного участка гена GSTP1 при патологических состояниях предстательной железы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2008; N. 5 – С. 39–41
33. Brooks JD, Weinstein M, Lin X, Sun Y, Pin SS, Bova GS, Epstein JI, Isaacs WB, Nelson WG. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Jun;7(6):531-6
34. Millar DS, Ow KK, Paul CL, Russell PJ, Molloy PL, Clark SJ. Detailed methylation analysis of the glutathione S-transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer. *Oncogene.* 1999 Feb 11;18(6):1313-24.
35. Kimura F, Franke KH, Steinhoff C, Golka K, Roemer HC, Anastasiadis AG, Schulz WA. Methyl group metabolism gene polymorphisms and susceptibility to prostatic carcinoma. *Prostate.* 2000 Nov 1;45(3):225-31.
36. Jerónimo C, Usadel H, Henrique R, Silva C, Oliveira J, Lopes C, Sidransky D. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1131-5.
37. Lee W.H., Morton R.A., Epstein J.I., Brooks J.D., Campbell P.A., Bova G.S., Hsieh W.S., Isaacs W.B., Nelson W.G. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi class glutathione S transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis // *Proc.Natl. Acad. Sci USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 11733_11737.
38. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. // *Практическая онкология*, Т. 9, № 2 – 2008
39. Perry A.S., Foley R., Woodson K., Lawler M. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer // *Endocr Relat Cancer.* – 2006. – Vol. 13. – P. 357-377.
40. Bastian PJ, Ellinger J, Wellmann A, Wernert N, Heukamp LC, Muller SC & von Ruecker A 2005a Diagnostic and prognostic information in prostate cancer with the help of a small set of hypermethylated gene loci. *Clinical Cancer Research* 11 4097–4106
41. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML, Zahurak M, Piantadosi S, Walsh PC, Bova GS, De Marzo AM, Isaacs WB & Nelson WG 2004 Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Research* 64 1975–1986.
42. Antoinette S Perry, Ruth Foley, Karen Woodson and Mark Lawler The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):357-77

УДК 616.62-006.6-036-07:575.174.015.3

© В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Т.В. Викторова, С.М. Измайлова, А.Т. Мустафин,
М.Ф. Урманцев, Л.З. Ахмадишина, А.В. Алексеев, А.Р. Загитов, Л.М. Кутлиаров, 2011

В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, Т.В. Викторова, С.М. Измайлова, А.Т. Мустафин,
М.Ф. Урманцев, Л.З. Ахмадишина, А.В. Алексеев, А.Р. Загитов, Л.М. Кутлиаров

ОЦЕНКА РИСКА ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения 104 пациентов с 1998 по 2009 гг. Изучена зависимость частоты лимфогенного метастазирования у больных инвазивным раком мочевого пузыря от стадии, размеров опухоли, степени дифференцировки раковых клеток, а также ассоциации генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *CYP1A1(A2454G)* и *CYP1A2(C-163A и T-2467delT)*. Установлено, что стадия и размеры опухоли, степень дифференцировки раковых клеток, а также наличие генотипа **1A*2C* полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1* и генотип **1A*1A* полиморфного локуса *C-163A* гена *CYP1A2* достоверно влияют на частоту лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный, лимфогенное метастазирование, генетические маркеры.

V.N. Pavlov, A.A. Izmailov, T.V. Viktorova, S.M. Izmailova, A.T. Mustafin,
M.F. Urmantsev, L.Z. Akhmadishina, A.V. Alekseyev, A.R. Zagitov, L.M. Kutliyarov

LYMPHAGENOUS INNEDIATION RISK ASSESSMENT IN CASE OF MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

An analysis of the results of the integrated assessment and treatment of 104 patients from 1998 to 2009 was carried out. A correlation between lymphogenous innidiation incidence among patients with invasive bladder cancer and the stage, the size of the tumor, the stage of cancer cells differentiation, as well as association of genotypes and alleles of polymorph genes *CYP1A1(A2454G)* and *CYP1A2(C-163A и T-2467delT)* was researched. It was revealed that the stage and the size of the tumor, the stage of cancer cells differentiation and the presence of genotype **1A*2C* polymorphic locus *A2454G* of gene *CYP1A1* и генотип **1A*1A* polymorphic locus *C-163A* of gene *CYP1A2* influence lymphogenous innidiation incidence.

Key words: Bladder cancer, muscle-invasive, lymphogenous innidiation, genetic markers.

В настоящее время рак мочевого пузыря (РМП) – одна из актуальных проблем в урологии и онкологии. В последние десятилетия отмечается рост числа всех онкологических заболеваний, в том числе РМП. По данным Чиссова В.И. (2009, 2010), в период с 1998 по 2008 гг. заболеваемость РМП на 100 тыс. населения в РФ возросла с 7.90 до 9.16 [2]. Прогрессия поверхностного рака в инвазивный наблюдается в 25—65% случаев. 3-летняя

выживаемость при первичном инвазивном раке во всем мире не превышает 67%, а при прогрессирующем из поверхностного — в половину меньше (37%) [1, 2, 3, 22].

В настоящее время общепризнанно, что радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Выживаемость после радикальной цистэктомии предопределяется стадией (Т),

состоянием хирургического края и наличием поражения лимфатических узлов. Отсутствие «положительно края» опухолевого роста в препаратах может свидетельствовать о радикальности оперативного лечения и гарантировать отсутствие местного рецидива и в этом случае прогноз заболевания зависит от полноты лимфаденэктомии [11, 22]. В настоящее время стандартный объем лимфаденэктомии при раке мочевого пузыря и предстательной железы составляет так называемая «запирательная» и «тазовая» лимфаденэктомия, при которой удаляются лимфатические узлы запирательной ямки, ограниченной наружными подвздошными сосудами и запирательным нервом. Общеизвестно, что наличие лимфогенного метастазирования значительно ухудшает прогноз заболевания, а существующие методы оценки риска лимфогенного метастазирования не имеют достаточной достоверности [4, 12, 13, 14]. Не прекращаются дискуссии об объеме проведения лимфаденэктомии, стандартная или расширенная [6, 7, 10, 15, 16, 19, 20, 21, 23, 24]. Формирование групп риска по лимфогенному метастазированию основано на морфологических параметрах опухоли, таких как: размер опухоли, степень инвазии, степень дифференцировки. Распределение групп по морфологическим критериям не полностью отражает биологический потенциал уротелиальной карциномы, в связи с этим большое значение приобретает поиск дополнительных генетических маркеров прогноза риска лимфогенного метастазирования при раке мочевого пузыря [3, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25].

Генетический полиморфизм в генах системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированный с изменением соответствующих ферментов, может влиять на характер роста опухоли, частоту лимфогенного метастазирования. Особого внимания заслуживают гены семейства цитохрома P450 [5, 8, 9].

Цитохромы P450 1A1 осуществляют биоактивацию проканцерогенов, в частности, бензапирена и некоторых других ПАУ. Транзиция аденина на гуанин в положении 2454 в 7 экзоне гена *CYP1A1* приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента, в результате чего продуцируется фермент с активностью в 2 раза выше исходной [5]. По литературным данным, полиморфизм *A2454G* гена *CYP1A1* ассоциирован с повышенным риском развития РМП [5, 8, 9, 25].

Наиболее функционально значимыми полиморфизмами гена *CYP1A2* являются

*CYP1A2*1D* (T-2467delT) и *CYP1A2*1F* (C-163A) [8,9]. Установлено, что полиморфизм 1 интрона гена *CYP1A2*1F* приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов комплексного обследования и лечения 104 пациентов с 1998 по 2009 г. в клинике урологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава» на базе отделения урологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ, отделения онкоурологии Республиканского онкологического диспансера МЗ РБ и МУЗ Городская клиническая больница №1 г. Стерлитамак. Возраст больных составил от 40 до 83 лет (средний возраст 61,07±11,14).

Всем больным была выполнена радикальная цистэктомия с одномоментной реконструктивной операцией. У всех пациентов производился анализ возможных ассоциаций генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *CYP1A1(A2454G)* и *CYP1A2(C-163A и T-2467delT)* с риском лимфогенного метастазирования. Разделение больных на группы было произведено в зависимости от результатов гистологического исследования лимфатических узлов. В первую группу вошли больные, не имевшие лимфогенной инвазии (44 пациента), во вторую пациенты с гистологически подтвержденным поражением лимфоузлов (60 пациентов).

Анализируя данные морфологического исследования удаленных лимфоузлов, мы определили зависимость частоты лимфогенного метастазирования от стадии (Т), размеров опухоли, степени дифференцировки (G) и варианта генотипа.

Как видно из табл.1, наибольшее число метастазов были микроскопическими.

Таблица 1
Соотношение pT и N у больных раком мочевого пузыря, перенесших радикальную операцию (n – 104)

| Стадия pT (количество больных) | Метастазы не выявлены (N ₀) | | Метастазы выявлены | | | | Всего | |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|------|--------------------|------|-----------------|------|-------|------|
| | | | Микроскопически | | Макроскопически | | | |
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % | Абс | % |
| pT ₂ (n-59) | 35 | 59,3 | 15 | 25,4 | 9 | 15,3 | 24 | 40,7 |
| pT ₃ (n-28) | 8 | 28,6 | 12 | 42,9 | 8 | 28,6 | 20 | 71,5 |
| pT ₄ (n-17) | 1 | 5,9 | 7 | 41,2 | 9 | 52,9 | 16 | 94,1 |

Также важно отметить, что с ростом стадии РМП увеличивается частота подтвержденного лимфогенного метастазирования. Частота лимфогенного метастазирования (табл. 2) зависит также от размеров новообразования.

Если при размерах новообразования до 3,0 см частота подтвержденного лимфогенно-

го метастазирования составила 13,5 %, то в следующей группе (опухоль размерами 3,1-5,0 см) – уже 54,7 %, а при опухолях более 5 см – 88,2 %. Полученные данные вероятно в большей степени отражают связь лимфогенного метастазирования с глубиной инвазии и площадью детрузора, пораженной опухолевым ростом.

Таблица 2.

Соотношение размеров опухоли и частоты лимфогенного метастазирования у больных раком мочевого пузыря, которым произведена радикальная операция (n-104)

| Размер опухоли | Количество больных с указанными размерами опухолей | | Выявлены метастазы (N+) | |
|----------------|----------------------------------------------------|------|-------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| менее 3 см | 34 | 32,7 | 14 | 13,5 |
| 3,1 – 5,0 см | 53 | 51,0 | 29 | 54,7 |
| более 5 см | 17 | 16,3 | 15 | 88,2 |

Как видно из табл.3, степень дифференцировки раковых клеток наиболее сильно влияет на частоту лимфогенного метастазиро-

вания: при G1 лимфогенные метастазы имели 41,2 % больных, при G2 - 50,0 %, а при G3 – 87,5% больных.

Таблица 3

Соотношение степени дифференцировки раковых клеток (G) и частоты лимфогенного метастазирования у больных раком мочевого пузыря, которым выполнена радикальная операция (n-104)

| Степень | Количество больных | | Выявлены метастазы (N+) | |
|----------------|--------------------|------|-------------------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Высокая (G1) | 34 | 32,7 | 14 | 41,2 |
| Умеренная (G2) | 38 | 36,5 | 19 | 50,0 |
| Низкая (G3) | 32 | 30,8 | 28 | 87,5 |

Сравнительный анализ в группах больных с наличием лимфогенных метастазов и без них выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей маркера *A2454G* гена *CYP1A1* между этими группами больных ($\chi^2=9.36$, $p=0.009$; $\chi^2=8.26$, $p=0.005$) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1* у больных с инвазивным РМП

| Генотипы и аллели | С лимфогенным метастазированием | | Без лимфогенного метастазирования | | χ^2 | P | OR (95% CI) |
|-------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|----------|-------|------------------|
| | Абс. | Частота (%) | Абс. | Частота (%) | | | |
| *1A*1A | 26 | 43.3 | 32 | 72.7 | 7.74 | 0.006 | 0.29 (0.11-0.72) |
| *1A*2C | 28 | 46.7 | 11 | 25.0 | 4.20 | 0.04 | 2.63 (1.04-6.73) |
| *2C*2C | 6 | 10.0 | 1 | 2.3 | 1.34 | 0.25 | |
| *1A | 80 | 66.7 | 75 | 85.2 | 8.26 | 0.005 | 0.35 (0.16-0.73) |
| *2C | 40 | 33.3 | 13 | 14.8 | | | 2.89 (1.36-6.19) |

Частота аллеля *2C у больных с лимфогенным метастазированием РМП увеличена (33.3%), по сравнению с выборкой больных без лимфогенного метастазирования РМП (14.8%), а аллель *1A чаще выявлялся у больных без лимфогенного метастазирования (85.2% против 66.7% у больных с лимфогенным метастазированием РМП). Выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа *1A*2C у больных с лимфогенным метастазированием РМП (46.7%), по сравнению с больными без лимфогенного метастазирования

РМП (25.0%) ($\chi^2=4.20$, $p=0.04$). У больных без лимфогенного метастазирования чаще выявлялся генотип *1A*1A (72.7%), чем у больных с лимфогенным метастазированием (43.35%) ($\chi^2=7.74$, $p=0.006$).

Сравнительный анализ полиморфного локуса *C-163A* гена *CYP1A2* выявил статистически достоверные различия между группами больных РМП по распределению частот генотипов ($\chi^2=10.31$, $p=0.006$) и аллелей ($\chi^2=11.89$, $p=0.001$) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *C-163A* гена *CYP1A2* у больных инвазивным РМП

| Генотипы и аллели | С лимфогенным метастазированием | | Без лимфогенного метастазирования | | χ^2 | P | OR (95% CI) |
|-------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|----------|-------|------------------|
| | Абс. | Частота (%) | Абс. | Частота (%) | | | |
| *1A*1A | 20 | 33.3 | 6 | 13.6 | 4.26 | 0.039 | 3.17 (1.05-9.95) |
| *1A*1F | 24 | 40.0 | 13 | 29.5 | 0.80 | 0.37 | |
| *1F*1F | 16 | 26.7 | 25 | 56.8 | 8.44 | 0.005 | 0.28 (0.11-0.68) |
| *1A | 64 | 53.3 | 25 | 28.4 | 11.89 | 0.001 | 2.88 (1.54-5.41) |
| *1F | 56 | 46.7 | 63 | 71.6 | | | 0.35 (0.19-0.65) |

Частота генотипа *1A*1A у больных с лимфогенным метастазированием (33.3%) оказалась выше по сравнению с больными без лимфогенного метастазирования (13.6%) ($\chi^2=4.26$, $p=0.039$, OR=3.17, 95% CI 1.05-9.95). В свою очередь частота генотипа *1F*1F (56.8%) увеличена у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с больными с лимфогенным метастазированием

РМП (26.7%) ($\chi^2=8.44$, $p=0.005$, OR=0.28, 95% CI 0.11-0.68). Показано, что аллель *1A* повышает риск развития лимфогенного метастазирования у больных РМП (OR=2.88, 95% CI 1.54-5.41).

Сравнительный анализ подгрупп больных с инвазивным РМП не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного

локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2* между группами ($\chi^2=2.05$, $p=0.36$).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что стадия и размеры опухоли, а также степень дифференцировки раковых клеток влияют на частоту лимфогенного метастазирования. Нами выявлено, что факторами предрасположенности к лимфогенному метастазированию РМП является аллель **2C*

и генотип **1A*2C* полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1*, аллель **1A* и генотип **1A*1A* полиморфного локуса *C-163A* гена *CYP1A2*. Полученные результаты предполагают возможность использования определения данных вариантов генотипов в качестве дополнительного критерия при выборе объема лимфодиссекции.

Сведения об авторах статьи:

- Павлов Валентин Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: vpavlov3@yandex.ru;
Измайлов Адель Альбертович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Шафиева 2, e-mail: izmailov75@mail.ru;
Викторова Татьяна Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», адрес: 450000 Уфа, Ленина,3;
Измайлова Светлана Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры биологии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», адрес: 450000 Уфа, Ленина,3; e-mail: izmailovas73@mail.ru;
Мустафин Артур Тагирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Шафиева 2, e-mail: sqwer1@yandex.ru;
Урманцев Марат Фазович – клин. ординатор кафедры урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Шафиева 2, e-mail: urmantsev@ Rambler.ru;
Ахмадишина Лейсан Зиуровна – научн. сотрудник института биохимии и генетики Уфимского НЦ РАН, адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 69;
Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ, адрес: 450005 Уфа, Достоевского, 132;
Загитов Артур Раусович – к.м.н., врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ, адрес: 450005 Уфа, Достоевского, 132;
Кутляров Линат Миниханович – врач-уролог Клиники ГОУ ВПО БГМУ, адрес: 450005 Уфа, Шафиева, 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.А., Ткачук В.Н., Волков Н.М., Дубина М.В. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) // Онкология. – 2009. №2. – С. 78-84.
2. В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) // ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. – 256с.
3. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Шахпазян Н.К., Захарова Н.Б. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого // Онкология. – 2009. №2. – С. 56-60.
4. A.L. Poulsen, T. Horn, K. Steven. Radical cystectomy: extending limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 160 (1998) (2015 – 2019) Crossref.
5. Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9:187.
6. В.Н. Bochner, D. Cho, H.W. Herr, et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. J Urol 172 (2004) (1286 – 1290)Crossref.
7. В.Н. Bochner, H.W. Herr, V.E. Reuter. Impact of separate versus en bloc lymph node dissection in the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. J Urol 166 (2001) (2295 – 2296)
8. Fontana L, Delort L, Joumard L. Et al. Genetic Polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1, COMT, GSTP1 and NAT2 Genes and Association with Bladder Cancer Risk in a French Cohort // Anticancer Res. 2009 May; 29(5): 1631-5.
9. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R. et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer // Clin Exp Med. 2009 Mar; 9(1): 21-8.
10. H. Abol-Enein, M. El-Baz, M.A. Abd El-Hameed, M. Abdel-Latif, M.A. Ghoneim. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated by radical cystectomy: a patho-anatomical study—a single center experience. J Urol 172 (2004) (1818 – 1821) Crossref.
11. H. Herr, C. Lee, S. Chang, S. Lerner, Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. J Urol 171 (2004) (1823 – 1828) Crossref.
12. H.W. Herr, J.R. Faulkner, H.B. Grossman, et al.. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 22 (2004) (2781 – 2789) Crossref.
13. J. Leissner, E.P. Allhoff, R. Hohenfellner, H.K. Wolf. Ranking of pelvic lymphadenectomy in therapy and prognosis of carcinoma of the bladder. Akt Urol 34 (2003) (392 – 397)
14. J. Leissner, M.A. Ghoneim, H. Abol-Enein, et al.. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 171 (2004) (139 – 144)Crossref.
15. J. Leissner, R. Hohenfellner, J.W. Thüroff, H.K. Wolf. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. BJU Int 85 (2000) (817 – 821)
16. K. Steven, A.L. Poulsen. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. J Urol 178 (2007) (1218 – 1223)
17. Kim YK, Kim WJ. Epigenetic markers as promising prognosticators for bladder cancer. Int J Urol. 2009 Jan;16(1):17-22. Epub 2008 Aug 20.
18. Linda M. Dong; John D. Potter; Emily White, Cornelia M.Ulrich, LonR.Cardon, Ulrike Peters. Genetic Susceptibility to Cancer: The Role of Polymorphisms in Candidate Genes 2008;299(20):2423-2436 JAMA
19. M. Abdel-Latif, H. Abol-Enein, M. El-Baz, M.A. Ghoneim. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. J Urol 172 (2004) (85 – 89) Crossref.
20. N.B. Dhar, E.A. Klein, A.M. Reuther, G.N. Thalmann, S. Madersbacher, U.E. Studer. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol 179 (2008) (873 – 878)Crossref.
21. R.D. Mills, W.H. Turner, A. Fleischmann, R. Markwalder, G.N. Thalmann, U.E. Studer. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. J Urol 166 (2001) (19 – 23)
22. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Update of the Clinical

Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // Actas Urol Esp. 2010 Jan; 34(1): 51-62.

23. U. Capitanio, N. Suardi, S.F. Shariat, et al.. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. *BJU Int* 103 (2009) (1359 – 1362) Crossref.

24. W.H. Herr. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 169 (2003) (943 – 945)

25. Yuan JM, Chan KK, Coetzee GA, Castela JE. Et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer // *Carcinogenesis*. 2008 Jul; 29(7):1386-93.

УДК 616.62-006.6-036.4]-089.87(045)

© А.Н. Понукалин, П.В. Глыбочко, Б.И. Блюмберг, Н.Г. Галкина, В.Ю. Михайлов, 2011

А.Н. Понукалин, П.В. Глыбочко, Б.И. Блюмберг, Н.Г. Галкина, В.Ю. Михайлов
**ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ДЕРИВАЦИИ МОЧИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И
 КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ
 РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ**

*НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии
 ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, г. Саратов*

Тип деривации мочи после радикальной цистэктомии из-за рака мочевого пузыря не влияет на выживание существенно, но это может влиять на качество жизни пациентов очень. Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) после модифицированной уретеросигмостомии (Mainz Pouch II) и уретерокутанеостомии. С 1986 по 2006 данные операции были выполнены у 170 пациентов (151 мужчины и 19 женщин, средний возраст 62 года, диапазон 42-80 лет) в клинике урологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ. Радикальная цистэктомия с уретеросигмостомией по Mainz-Pouch II были выполнены у 71 пациента (I группа). Во II группе (26 пациентов) была выполнена деривация мочи путем уретерокутанеостомии. Контрольная (III группа) – состояла из 73 пациентов, которым до 1996 была выполнена прямая уретеросигмостомия по С.Р.Миротворцеву в модификации клиники. Пациенты после лечения были опрошены, использовались онко-специфические опросники качества жизни, а именно, EORTC QLQ C-30 Версия 3, FACT-BI (Версия 4), SF-36 (краткая форма), исполнительный статус Карновского. Изучены отдаленные результаты и качество жизни в зависимости от способа отведения мочи. Установлено, что на пятилетнюю общую выживаемость, кроме стадии онкологического процесса влияет метод деривации мочи после цистэктомии. Лучшим из исследованных был метод уретеросигмостомии с формированием кишечного резервуара по Майнц- Пауч-2.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, цистэктомия, пиелонефрит, почечная недостаточность, качество жизни.

A.N. Ponukalin, P.V. Glybochko, B.I. Blumberg, N.G. Galkina, V.Yu. Mikhailov
**INFLUENCE OF URINARY DERIVATION METHOD ON THE LONG-TERM
 RESULTS AND QUALITY OF LIFE IN BLADDER CANCER PATIENTS
 AFTER RADICAL CYSTECTOMY**

The type of urinary derivation after radical cystectomy due to urinary bladder carcinoma does not influence survival substantially, but it may influence the quality of life of the patients to a significant degree. The purpose of this study was to estimate the health-related quality of life (HRQoL) following modified ureterosigmoidostomy (Mainz Pouch II) urinary diversion and ureterocutaneostomy. Between 1986 and 2006 the procedure was performed in 170 patients (151 male and 19 female, median age 62 years, range 42-80 years) at the Department of Urology in Saratov, Russia. Radical cystectomy and Mainz II ureterosigmoidostomy was performed in 71 patients (I group). In II group (26 patients) urinary derivation was carried out with ureterocutaneostomy. Control group III consisted of 73 patients in whom to 1996 the straight line ureterosigmoidostomy according to S.R. Mirovtortsev in clinic updating was performed. Patients were asked in the follow-up period to complete validated, cancer-specific quality of life questionnaires, namely the EORTC QLQ C-30 Version 3, FACT-BI Functional Assessment of Cancer Therapy (Version 4), SF-36 (short form), Karnofsky performance status. The long-term results and quality of life indications depending on a way of urine diversion were studied. It was revealed that the five years' general survival rate except a stage of oncological process was influenced by the urinary diversion method after cystectomy. The ureterosigmoidostomy method with formation of the intestinal tank by Mainz - Pouch-2 technique was most comprehensively investigated.

Key words: muscle invasive bladder cancer, cystectomy, pyelonephritis, nephritic insufficiency, quality of life.

Рак мочевого пузыря является самым частым новообразованием мочевыводящих путей. Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевают 335,8 тыс. человек и 132,4 тыс. человек, то есть каждый третий умирает от этого заболевания. В России ежегодно выявляется 12,5 тыс. больных раком мочевого пузыря. За последние 10 лет прирост больных раком мочевого пузыря в России составил 58,6% [1]. По клиническому течению выделяют поверхностный (Tis, Ta, T1), инвазивный (T2-T4) и метастатический РМП. Инвазивный РМП – потенциально смертельное

заболевание, так как без лечения больные погибают в течение 24 месяцев. В Российской Федерации в 2003 г. у 43,8% пациентов установлена T3-4 стадия РМП, число умерших на 100 вновь выявленных больных составило 59% [2].

Стандартным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является цистэктомия. Несмотря на радикальность оперативного вмешательства, в большинстве случаев оно приводит к инвалидности [3, 4]. Качество жизни этих пациентов во многом зависит от способов деривации мочи. Под качеством