

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин, О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики /О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: «Интермедика», 2000. – 272 с.
3. Глыбочко, П.В. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря/П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Н.К. Шахпазян, Н.Б. Захарова // Онкология. – 2009. – № 2. – С. 56-60.
4. Каприн, А.Д. Комбинированная интервенционная система улучшения качества диагностики и лечения рака мочевого пузыря: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 37 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
6. Czerniak B. Molecular biology of common tumors of the urinary tract. / B. Czerniak, F. Herz // In course LG : Diagnostic Citology of the Urinary Tract. – Philadelphia, Lippincott- Raven., 1995. – P.345-364.
7. Fontana L., Delort L., Joumard L., Rabiau N., Bosviel R., Satih S., Guy L., Boiteux J.P., Bignon Y.J., Chamoux A., Bernard-Gallon. Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1, COMT, GSTP1 and NAT2 Genes and Association with Bladder Cancer Risk in a French Cohort // Anticancer Res. – 2009, May. – Vol. 29(5). – P. 1631–5.
8. HautmannRE, Abol-EneinH, HafezK, HaroI, ManssonW, MillsRD, MontieJD, SagalowskyAl, SteinJP, StenzlA, StuderUE, VolkmerBG. Urinary diversion. Urology 2007; 69(1Suppl):17–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>.
9. HerrHW, BochnerBH, DalbagniG, DonatSM, ReuterVE, BajorinDF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol2002;167(3):1295–8.35<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832716>.
10. Jansson S. Bladder carcinoma –a 20 year review of radical radiation therapy. /S. Jansson, J. Pedersen, G. Wesman // Radiother. Oncol. – 1991. – Vol. 22. – P. 111-117.
11. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MRImaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence. AJR AmJRoentgenol 1996;167(6):1503–7.

УДК 616.62-006.6-036-07:575.174.015.3

© В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова, М.Ф. Урманцев, Т.В. Викторова, И.И. Муратов, 2013

В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова,
М.Ф. Урманцев, Т.В. Викторова, И.И. Муратов

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Проанализированы результаты лечения 104 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря (ПРИП) за период с 2005 по 2009 гг. Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов генов цитохромов P450: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (T-2464delT), глутатион S-трансферазы: GSTM1 (del) и GSTP1 (A313G) – у данных пациентов. Установлено, что раннее появление рецидивов в группе первичного поверхностного рака мочевого пузыря ассоциировано с генотипом *1A*2C (OR=3,07, 95% CI 1,15-8,33) и аллелем *2C (OR=2,79, 95% CI 1,16-6,85) полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1; генотипом *1A*1D (OR=3,90, 95% CI 1,54-10,06) и аллелем *1D (OR=3,44, 95% CI 1,68-7,09) полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2; аллелем G (OR=2,60, 95% CI 1,18-5,78) полиморфного локуса A313G гена GSTP1. Данные генотипы и аллели являются маркерами предрасположенности к раннему появлению рецидивов ПРИП.

Нами разработан алгоритм ведения пациентов с учетом наличия данных генотипов. Проведен сравнительный анализ группы больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) промежуточного риска, получавших внутрипузырную терапию с применением разработанного алгоритма, и группы пациентов, получавших внутрипузырную химиотерапию после ТУР ОМП без применения разработанного алгоритма.

Таким образом, можно утверждать, что разработанный нами алгоритм снижает частоту развития рецидива МНРМП промежуточного риска и является хорошим дополнением к существующим руководствам его лечения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, генетические маркеры

V.N. Pavlov, A.A. Izmailov, S.M. Izmailova, M.F. Urmantsev, T.V. Viktorova, I.I. Muratov CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MUSCLE-NON-INVASIVE BLADDER CANCER OF INTERMEDIATE RISK

Treatment outcomes of 104 patients with superficial bladder cancer (SBC) in 2005-2009 have been surveyed. Molecular genetic analyses of P450 cytochromes CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (T-2464delT), as well as glutathione-S-transferase GSTM1 (del), GSTP1 (A313G) and XRCC1 (G28152A) DNA repair polymorphic gene loci of the patients have been conducted. An early relapse occurrence in primary superficial bladder cancer group was found to be associated with *1A*2C genotype (OR=3.07, 95% CI 1.15-8.33) and *2C allele (OR=2.79, 95% CI 1.16-6.85) of (CYP1A1) A2455G polymorphic locus; *1A*1D genotype (OR=3.90, 95% CI 1.54-10.06) and *1D allele (OR=3.44, 95% CI 1.68-7.09) of (CYP1A2) T-2467delT polymorphic locus; G allele (OR=2.60, 95% CI 1.18-5.78) of (GSTP1) A313G polymorphic locus. These genotypes and alleles are oncomarkers of disposition to early recurrence of SBC.

We have developed an algorithm for the management of patients with account of the presence of these genotypes. A comparative analysis of patients with muscle-non-invasive bladder cancer of intermediate risk treated with intravesical therapy using developed algorithm and the group of patients treated with intravesical chemotherapy after TUR BT has been made.

Thus, it can be stated that the developed algorithm can reduce the incidence of relapse of non-muscle invasive bladder cancer of intermediate risk and is a good complement to existing treatment of non-muscle invasive bladder cancer guidelines.

Key words: bladder cancer, the prognosis, genetic markers.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и 4% случаев всех онкологических заболеваний [2]. На момент постановки диагноза у 70-85% больных МНРМП [1]. К этой группе относят опухоли, ограничивающиеся слизистым и подслизистым слоями (pTa, pT1). Стандартная лечебная тактика при МНРМП заключается в трансуретральной резекции (ТУР) опухоли и последующей внутривульварной химио- или иммунотерапии. Тем не менее до 85% МНРМП рецидивируют после лечения [4,7].

На сегодняшний день оценка риска развития рецидива является ключевой проблемой, с которой сталкивается врач при лечении больных МНРМП [1,3,4,7,24]. Европейским обществом по изучению и лечению рака (ЕОRTC) была разработана система балльной оценки рисков рецидивирования и прогрессирования РМП [7,24]. Основой данной системы служат клиничко-морфологические параметры опухоли. Однако разделение опухолей по морфологическим характеристикам неполностью отражает биологический потенциал МНРМП, поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов прогноза [1,3,5,6,8,13]. Определение этих факторов должно привести к созданию универсальной прогностической системы, использование которой в клинической практике позволит выделить опухоли с различным клиническим течением, с высокой вероятностью предположить рецидивирование и прогрессию РМП. В подобную систему могут быть включены биохимические, иммуногистохимические, протеомные и транскриптомные маркеры. Одними из наиболее перспективных направлений являются определение молекулярно-генетических изменений в наследственном аппарате клетки, лежащих в основе ее злокачественной трансформации, и использование их в качестве клинических маркеров, определяющих характер и прогноз заболевания [1,3,16,17,19,21,28].

Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков являются модификаторами главных генов онкогенеза. В классическом варианте система метаболизма ксенобиотиков включает процессы активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и выведение ксенобиотиков. Первый этап обеспечивается семейством ферментов цитохромов P450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкоголь- и альдегиддегидрогеназами. Главная функция ферментов I этапа – активация ксенобиотиков в электрофильные метаболиты. Главная функция II

этапа метаболизма ксенобиотиков заключается в детоксикации и нейтрализации гидрофобных и токсичных продуктов фазы I [5,11,18,22]. Функционирование всех ферментов фазы II сводится к метаболизму только тех веществ, которые уже имеют функциональные группы. В этой фазе принимают участие глутатион-S-трансферазы, глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы, метилтрансферазы и др. Высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* был обнаружен в тканях, на которые внешняя среда оказывает наибольшее влияние (эпителий легкого, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта), поэтому в случае низкой фенотипической активности *GSTP1* эти ткани являются зоной риска развития патологического процесса [8,9,10,13,14,23,27].

Материал и методы

Мы проанализировали результаты лечения ретроспективной группы и проспективной группы из 32 пациентов с диагнозом МНРМП, находившихся на стационарном лечении в клинике БГМУ, РКОД и РКБ г. Уфы (РБ) в периоды с 2005 по 2009 гг. и с 2009-2013гг. соответственно. Средний возраст больных составил $59,71 \pm 6,21$ года. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 года до 4 лет после ТУР первичной опухоли мочевого пузыря. За время наблюдения в ретроспективной группе у 57 (54,81%) больных возникли рецидивные опухоли в течение первого года наблюдения. Пациенты с рецидивом заболевания в течение первого года наблюдения вошли в основную группу (n=57), без рецидива – в контрольную (n=47). В проспективной группе пациенты получали лечение согласно разработанному алгоритму на основе выявленных маркеров рецидива МНРМП. Основная группа состояла из пациентов, получавших лечение с использованием разработанного алгоритма, а пациенты контрольной группы получали внутривульварную химиотерапию после ТУР ОМП.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции с небольшими модификациями (микрометод). Анализ полиморфных локусов генов цитохромов P450: *CYP1A1* (A2455G), *CYP1A2* (T-2464delT) (номенклатура аллелей приведена согласно www.imm.ki.se/CYPalleles/ Human Cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles); глутатион S-трансферазы:

GSTM1 (del) и *GSTP1* (A313G). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в полиакриламидном неденатурированном геле (ПААГ). Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$, вычисление показателя отношения рисков, соответствующих 95% доверительных интервалов (95% CI), и анализ соответствий проводили при помощи программы Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ однонуклеотидной замены 2455A>G гена *CYP1A1* у больных МНРМП (табл. 1). Сравнение основной и контрольной групп больных по распределению частот генотипов ($\chi^2=7,44$, $p=0,024$) и аллелей ($\chi^2=5,54$, $df=1$, $p=0,02$) данного полиморфного

локуса показало статистически значимые различия между группами. Так, у больных МНРМП основной группы по сравнению с больными контрольной группы выявлено статистически значимое повышение частоты гетерозигот *1A*2C (42,11% и 19,15% соответственно, $p=0,02$). Частота аллеля *2C полиморфного локуса A2455G гена *CYP1A1* у больных МНРМП основной группы оказалась повышенной до 22,81% против 9,57% у больных контрольной группы ($p=0,02$). В группах преобладали генотип *1A*1A и аллель *1A. Частота генотипа *1A*1A составила в группе контроля 80,85%, тогда как в основной группе – 56,14% ($p=0,014$).

Нами был проанализирован полиморфный locus *T-2467delT* гена *CYP1A2* с учетом рецидива МНРМП в течение года после операции (таблица).

Таблица

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов <i>CYP1A1</i> , <i>CYP1A2</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTP1</i> у больных МНРМП						
Генотипы	Основная группа		Контрольная группа		P	OR (95% CI)
	абс.	частота, %	абс.	частота, %		
Полиморфный locus A2455G гена <i>CYP1A1</i>						
*1A*1A	32	56,14	38	80,85	0,014	0,30 (0,11-0,80)
*1A*2C	24	42,11	9	19,15	0,02	3,07 (1,15-8,33)
*2C*2C	1	1,75	0	0	1,00	–
*1A	88	77,19	85	90,43	0,02	0,36 (0,15-0,86)
*2C	26	22,81	9	9,57		2,79 (1,16-6,85)
Полиморфный locus T-2467delT гена <i>CYP1A2</i>						
*1A*1A	19	33,33	34	72,34	0,001	0,19 (0,08-0,48)
*1A*1D	31	54,38	11	23,40	0,004	3,90 (1,54-10,06)
*1D*1D	7	12,28	2	4,26	0,27	–
*1A	69	60,53	79	84,04	0,001	0,29 (0,14-0,59)
*1D	45	39,47	15	15,96		3,44 (1,68-7,09)
Делеционный полиморфизм гена <i>GSTM1</i>						
+/+	32	56,14	32	68,08	0,30	–
del	25	43,86	15	31,92		
Полиморфный locus A313G гена <i>GSTP1</i>						
AA	30	52,63	35	76,09	0,025	0,35 (0,14-0,89)
AG	22	38,60	10	21,74	0,10	–
GG	5	8,77	1	2,17	0,32	–
A	82	71,93	80	86,96	0,015	0,38 (0,17-0,84)
G	32	28,07	12	13,04		2,60 (1,18-5,78)

Анализ распределения частот генотипов ($\chi^2=6,54$, $p=0,038$) и аллелей ($\chi^2=12,76$, $p=0,001$) данного полиморфного локуса выявил статистически достоверные различия между группами. Частота генотипа *1A*1D у больных основной группы увеличена до 54,38%, в то время как у больных контрольной группы она составила 23,40% ($p=0,004$). Частота аллеля *1D у больных МНРМП основной группы увеличена почти в 2 раза (39,47%) по сравнению с больными контрольной группы (15,96%) ($p=0,001$). С другой стороны, частота генотипа *1A*1A выше у больных контрольной группы (72,34% против 33,33%, $p=0,001$).

Сравнение распределения частот генотипов гена *GSTM1* у больных МНРМП с учетом рецидива заболевания не выявило статисти-

чески достоверных различий между группами ($\chi^2=1,09$, $p=0,30$).

В группе больных МНРМП проведен анализ полиморфного локуса A313G гена *GSTP1* с учетом рецидива заболевания (табл. 1). Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов ($\chi^2=6,45$, $p=0,040$) и аллелей ($\chi^2=5,98$, $df=2$, $p=0,015$) между группами. Аллель G маркера A313G гена *GSTP1* у больных основной группы встречался достоверно чаще (28,07%), тогда как у больных контрольной группы частота его составила 13,04% ($p=0,015$). В то же время частота гомозиготного генотипа AA выше в контрольной группе 76,09% по сравнению с таковой в основной группе – 52,63% ($p=0,025$).

В результате проведенного исследования выявлено, что раннее появление рецидивов в группе первичного МНРМП ассоциировано с генотипом *1A*2C (OR=3,07, 95% CI 1,15-8,33) и аллелем *2C (OR=2,79, 95% CI 1,16-6,85) полиморфного локуса A2455G гена *CYP1A1*; генотипом *1A*1D (OR=3,90, 95% CI 1,54-10,06) и аллелем *1D (OR=3,44, 95% CI 1,68-7,09) полиморфного локуса T-2467delT гена *CYP1A2*; аллелем G (OR=2,60, 95% CI 1,18-5,78) полиморфного локуса A313G гена *GSTP1*. Данные генотипы являются маркерами предрасположенности к раннему появлению рецидивов МНРМП.

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм лечения пациентов с МНРМ (рис.1).

Нами проведен сравнительный анализ группы больных МНРМП промежуточного риска, получавших внутрипузырную терапию с учетом разработанного алгоритма (основная), и группы пациентов, получавших внутрипузырную химиотерапию после ТУР ОМП без применения разработанного алгоритма (контрольная).

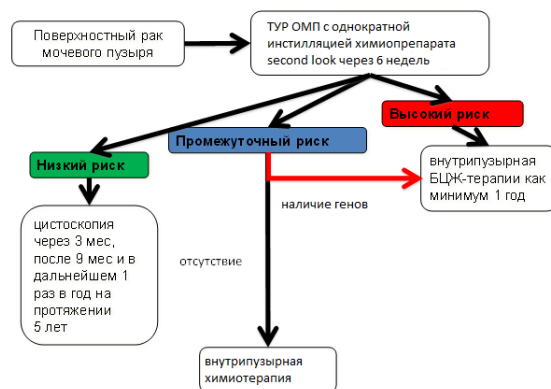


Рис.1. Разработанный алгоритм ведения пациентов с МНРМП

Частота выявления рецидива в основной группе больных с отсутствием генов, предрасполагающих к развитию рецидива, группе в течение 1 года составила 28,6% против 27,3% в контрольной группе, в течение 2 лет рецидив был выявлен у 35,7% пациентов основной группы с применением алгоритма и у 36,4% пациентов контрольной группы. Рецидив заболевания был выявлен у 42,9% пациентов основной и у 45,5% контрольной групп после 3 лет наблюдения. Результаты представлены на рис. 2.

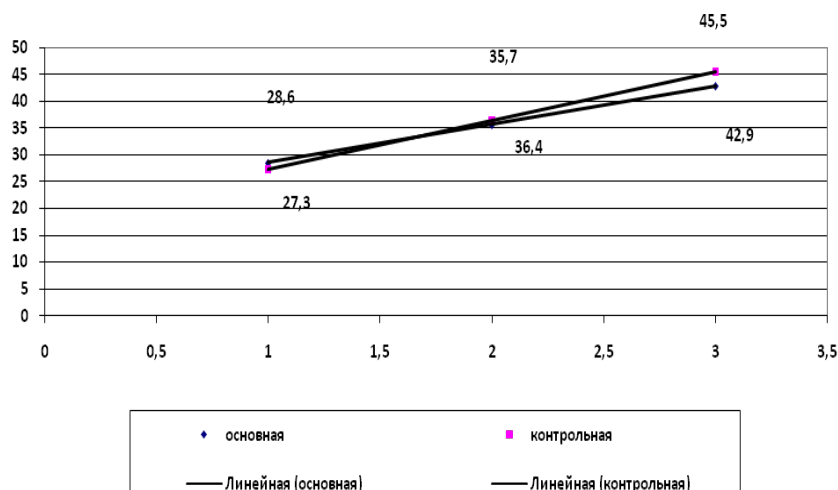


Рис. 2. Частота развития рецидива МНРМП у пациентов основной и контрольной групп с отсутствием маркеров предрасположенности к раннему появлению рецидива

В сравниваемых группах достоверной разницы не выявлено, также наблюдаются одинаковые углы наклона трендов.

Частота выявления рецидива с наличием генов предрасположенности к развитию рецидива в основной группе в течение 1 года составила 25%, тогда как в группе больных, получавших лечение без учета алгоритма, этот показатель составил 28,6%, в течение 2 лет рецидив был выявлен у 31,1% пациентов, пролеченных с использованием разработанного алгоритма, и у 35,7% пациентов контрольной группы. После 3 лет наблюдения рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузы-

ря промежуточного риска был выявлен у 42,9% пациентов, не получавших лечение согласно алгоритму после трансуретральной резекции мочевого пузыря, и лишь у 31,1% пациентов основной группы с наличием изученных генов и получивших лечение согласно разработанному алгоритму был выявлен рецидив. Результаты представлены на рис. 3.

Также необходимо отметить, что в дополнение к снижению показателей частоты рецидива наблюдалось уменьшение угла тренда у группы пациентов, получивших лечение согласно разработанному алгоритму.

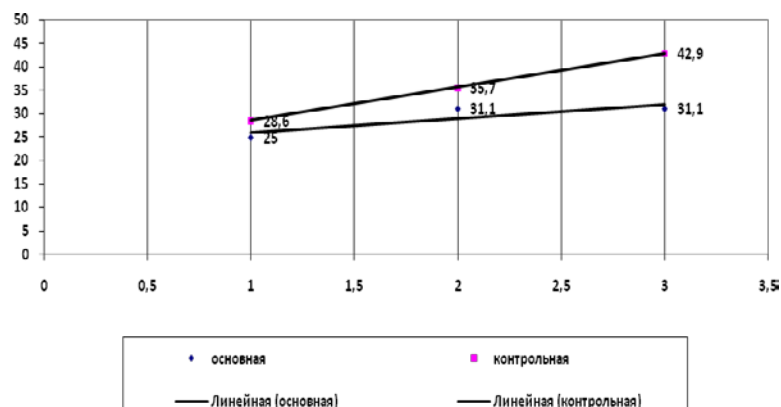


Рис. 3. Частота развития рецидива МНРМП в основной и контрольной группах у пациентов с наличием маркеров предрасположенности к их раннему появлению

Таким образом, можно утверждать, что разработанный нами алгоритм снижает частоту развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска и является хорошим дополнением к существующим руководствам лечения МНРМП. Изучение молекулярно-генетических марке-

ров риска рецидива позволит улучшить результаты лечения пациентов с МНРМП за счет оптимизации диспансерного наблюдения, применения БЦЖ-терапии в группах риска, раннего выявления рецидива заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: vpavlov3@yandex.ru.

Измайлов Аделъ Альбертович — доцент кафедры урологии, зав. отделением урологии киники ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: Izmailov75@mail.ru

Измайлова Светлана Михайловна — ассистент кафедры биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: Izmailovas73@mail.ru

Урманцев Марат Фаязович — аспирант кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: Urmantsev@rambler.ru

Викторова Татьяна Викторовна — профессор, зав. кафедрой биологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Муратов Ильядар Ильдусович — студент 6 курса ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри, С.А. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) / С.А. Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, Н.М.Волков, М.В.Дубина // Онкология. — 2009. — № 2. — С. 78-84.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». — 2010. — 256 с.
3. Глыбочко, П.В. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря/П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Н.К. Шахпазян, Н.Б. Захарова// Онкология. — 2009. — № 2. — С. 56-60.
4. Когана, М.И. Краткие рекомендации // Европейская ассоциация урологов. — 2009. — С. 7-29.
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. — P. 187.
6. Arizono K, Osada Y, Kuroda Y. DNA repair gene hOGG1 codon 326 and XRCC1 codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population // Jpn J Clin Oncol. 2008 Mar. — Vol. 38(3). — P. 186-91.
7. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU). — 2008.
8. Chung C.J., Huang C.J., Pu Y.S., Su C.T., Huang Y.K., Chen Y.T., Hsueh Y.M. Polymorphisms in cell cycle regulatory genes, urinary arsenic profile and urothelial carcinoma // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2008 Oct. — Vol. 232(2). — P. 203-9.
9. Dandara M., Iqbal Parker, Dongping Li, Collet. The 341C/T polymorphism in the GSTP1 gene is associated with increased risk of oesophageal cancer // BMC Genet. — 2010. — Vol. 11. — P. 47.
10. Dulaimi E., Uzzo R.G., Greenberg R.E., Al-Saleem T., Cairns P. Detection of bladder cancer in urine by a tumor suppressor gene hypermethylation panel // J. Toxicol. Environ Health A. — 2007 Jan. — Vol. 70(2). — P. 159-70.
11. 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. — Vol. 29(5). — P. 1631-5.
12. Gao W., Romkes M., Zhong S., Nukui T., Persad R.A., Smith P.J., Branch R., Keohavong P. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk // Oncol. Rep. — 2010 Jul. — 24(1). — P. 257-62.
13. Golka K., Hermes M., Selinski S., Blaszkewicz M., Bolt H.M., Roth G., Dietrich H., Prager H.M., Ickstadt K., Hengstler J.G. Susceptibility to urinary bladder cancer: relevance of rs9642880[T], GSTM1 0/0 and occupational exposure // Pharmacogenet. Genomics. — 2009 Nov. — Vol. 19(11). — P. 903-6.
14. 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. — Vol. 9(1). — P. 21-8.
15. Hsu L.I., Chiu A.W. et al. SNPs of GSTM1, T1, P1, epoxide hydrolase and DNA repair enzyme XRCC1 and risk of urinary transitional cell carcinoma in southwestern Taiwan // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2008 Apr. — Vol. 228(2). — P. 144-55.
16. Kim Y.K., Kim W.J. Epigenetic markers as promising prognosticators for bladder cancer // Int. J. Urol. — 2009 Jan. — Vol. 16(1). — P. 17-22.

17. Kompier L.C., van Tilborg A.A., Zwarthoff E.C. Bladder cancer: novel molecular characteristics, diagnostic, and therapeutic implications // Urol. Oncol. – 2010 Jan-Feb. – Vol. 28(1). – P. 91-6.
18. Lin J., Kamat A., Gu J., Chen M., Dinney C.P., Forman M.R., Wu X. Dietary intake of vegetables and fruits and the modification effects of GSTM1 and NAT2 genotypes on bladder cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009 Jul. – Vol. 18(7). – P. 2090-7.
19. Linda M. Dong, John D. Potter, Emily White, Cornelia M. Ulrich, Lon R. Cardon, Ulrike Peters. Genetic Susceptibility to Cancer: The Role of Polymorphisms in Candidate Genes. – 2008. – Vol. 299(20). – P. 2423-2436.
20. Mittal R.D., Singh R., Manchanda P.K., Ahirwar D., Gangwar R., Kesarwani P., Mandhani A. XRCC1 codon 399 mutant allele: a risk factor for recurrence of urothelial bladder carcinoma in patients on BCG immunotherapy // Cancer Biol. Ther. – 2008 May. – Vol. 7(5). – P. 645-50.
21. Somali Sanyal, Petra J. de Verdier, Gunnar Steineck, Per Larsson, Erik Onelov, Kari Hemminki, Rajiv Kumar. Polymorphisms in XPD, XPC and the risk of death in patients with urinary bladder neoplasms // Acta Oncologica. – 2007. – Vol. 46. – P. 31-41.
22. Srivastava D.S., Mandhani A., Mittal R.D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 CYP1A1 (*2A) and microsomal epoxide hydroxylase gene, interactions with tobacco-users, and susceptibility to bladder cancer: a study from North India // Arch. Toxicol. – 2008 Sep. – Vol. 82(9). – P. 633-9.
23. Srivastava D.S., Mishra D.K., Mandhani A., Mittal B., Kumar A., Mittal R.D. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and susceptibility to bladder cancer // Eur Urol. – 2005 Aug. – Vol. 48(2). – P. 339-44.
24. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., Jakse G., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Ribal M.J., Sherif A., Witjes J.A. Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // Actas. Urol. Esp. – 2010 Jan. – Vol. 34(1). – P. 51-62.
25. Wang C., Sun Y., Han R. XRCC1 genetic polymorphisms and bladder cancer susceptibility: a meta-analysis // Urology. – 2008 Oct. – Vol. 72(4). – P. 869-72.
26. Wang M., Qin C., Zhu J., Yuan L., Fu G., Zhang Z., Yin C. Genetic variants of XRCC1, APE1, and ADPRT genes and risk of bladder cancer // DNA Cell Biol. – 2010 Jun. – Vol. 29(6). – P. 303-11.
27. Ye Z., Song H., Higgins J.P.T., Pharoah P., Danesh J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies // PLoS. Med. – 2006. – Vol. 3(4). – P. 0524-0534.
28. Yuan J.M., Chan K.K., Coetzee G.A., Castela J.E. et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer // Carcinogenesis. – 2008 Jul. – Vol. 29(7). – P. 1386-93.

УДК 618.19-006.6-089.87-089.844
© О.С. Попов, В.А. Кононова, 2013

О.С. Попов, В.А. Кононова
**МАСТЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С СОХРАНЕНИЕМ КОЖИ И СОСКОВО-АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА**
ГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Стерлитамак

Восстановление молочной железы одновременно с мастэктомией и с сохранением кожи и сосково-ареолярного комплекса является оптимальным с точки зрения косметики методом хирургического лечения рака молочной железы. Данная операция проведена 45 пациенткам с I-III стадиями рака молочной железы. Показаны осложнения данного метода лечения. ТРАМ-лоскут является лучшим вариантом для наполнения восстанавливаемой железы. Удовлетворенность пациенток данным методом лечения составляет более 95%.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, сосково-ареолярный комплекс, ТРАМ-лоскут.

O.S. Popov, V.A. Kononova
**MASTECTOMY IN CANCER OF MAMMARY GLAND
PRESERVING SKIN AND NIPPLE-AREOLA COMPLEX**

Breast recovery together with mastectomy and retention of skin and nipple-areola complex is optimal from the point of view of cosmetics by method of surgical treatment of breast cancer. 45 patients with I-III stages of breast cancer underwent this operation. Complications of this treatment method are shown. TRAM-flap is the best option for filling new «gland». Satisfaction of patients with this method of treatment is over 95%.

Key words: reconstruction of the breast, the nipple-areola complex, TRAM-flap.

Выражена тенденция к постоянному росту рака молочной железы у женщин. С улучшением диагностики и лечения растет пятилетняя выживаемость данной категории пациенток. В ходе радикального лечения рака молочной железы увеличивается число инвалидизированных. Удаление молочной железы является серьезной психо-эмоциональной травмой для женщины в любом возрасте, оно не ведет к выздоровлению, так как после операции остается эстетический дефект тела пациентки. Психотерапия и наружное протезирование не устраняют многочисленных проблем, скорее добавляют новые – проблемы с

наружным протезом, рубцом, деформацией грудной клетки и позвоночника, состоянием кожи и т.д. [1].

Основным средством реабилитации пациенток, перенесших мастэктомию, является восстановление формы груди [2]. Реконструкция груди возможна в период адьювантной терапии, не мешает наблюдению и не влияет на прогноз [3,4]. Потребность в восстановлении груди высказывают до 7% женщин пожилого и до 30-40% женщин более молодого возраста при наличии достаточной информированности. Эти проценты значительно выше