

## Литература

1. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Панова Л.А., Семикоз Н.Г. Формирование искусственного мочевого пузыря из прямой кишки. Донецк, 1995.
2. Великанов К.А. Урология и нефрология 1967, №5, с 67
3. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. Москва 2001.
4. Пытель А.Я., Опухоли мочевого пузыря и их лечение. Ташкент 1972.
5. Рихтер Г. А., Злокачественные опухоли мочевого пузыря и их лечение. Москва 1959.
6. Цулукидзе А.П. Новообразования мочевого пузыря и их оперативное лечение. Тбилиси 1964.
7. Wenderoth U. K., R. Bachor, G. Egghart, D. Frohneberg, K Miller, R Hautmann, The ileal neobladder experience and results of more than 100 consecutive cases. J. Urol. 143 (1990) 6492 - 6497

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.Г.Мартов, Б.Л.Гущин, А.П.Гнатюк, Д.А.Ергаков.

НИИ Урологии Мз РФ, Москва

### Summary

*We evaluated the prognostic significance of a second transurethral resection in patients with moderately differentiated Ta-1 bladder cancer. The information was gathered from MEDLINE, current urology journals, abstracts from recent urological meetings and personal experience. A total of 31 patients with primary T1 bladder cancer were evaluated. A second transurethral resection was performed in 8 patients in case of moderately differentiated Ta-1 bladder tumor or concomitant carcinoma in situ in the first resection. Of the 31 patients who underwent repeat resection 8 (26%) had no residual tumors. Residual tumor after the first transurethral resection presents a common finding in bladder cancer patients. The second transurethral resection offers a possibility to preserve the bladder. Furthermore, residual disease can be detected and removed. In case of upstaging to muscle infiltrating tumor, cystectomy is the next therapeutic step.*

### Актуальность

Несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, проблема рака мочевого пузыря (РМП) ещё далека от своего решения. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения рака мочевого пузыря является высокая частота рецидивов заболевания.

Несмотря на высокий показатель общей 5-летней выживаемости (более 70%), развитие рецидивов отмечается более чем у 50% больных (по данным НИИ урологии при наблюдении за более чем 300 больными поверхностными формами РМП). Высокий процент неудовлетворительных результатов характерен уже для начальной стадии заболевания – стадии поверхностного роста (Ta-T1), выявляемой у 70% первичных больных.

Риск рецидива у этих пациентов составляет около 70%. Почти в 30% рецидивов отмечается повышение стадии заболевания или степени злокачественности, т.е. поверхностный РМП прогрессирует в инвазивную форму, особенно если первичная опухоль достигла lamina propria. При трансуретральной резекции ТУР и последующем гистологическом исследовании определяется занижение стадии опухоли в 30-35% случаев. У 40-45% больных, стадия заболевания которых была признана поверхностной, при повторной ТУР выявляется инвазивный рак. После ТУР у 50-60% больных поверхностным РМП определяются рецидивы в течении первого года наблюдения, причем в 10-20% случаев опухоль становится инвазивной и снижается степень её дифференцировки. По данным различных авторов, через 2-6 недели после первичного вмешательства (ТУР) в 38%-63% случаев при повторных резекциях ещё обнаруживались резидуальные опухоли. Считается, что возникновение рецидивов обусловлено несколькими причинами:

1. Биологическими особенностями опухоли, характеризующимися множеством опухолевых зачатков вследствие диффузного характера неопластических изменений в слизистой мочевого пузыря (истинные рецидивы).

2. Наличием не выявленных и не удалённых во время операции очагов карциномы in situ (CIS).

3. Наличием участков дисплазии высокой степени дифференцировки или мелких папиллярных опухолей (ложные рецидивы).

4. Возможностью имплантации опухолевых клеток во время органосохраняющих операций (имплантационные рецидивы).

Традиционная цистоскопия (ЦС) позволяет выявить, в основном, папиллярные образования (более 0,3 см.), а плоские эндотелиальные поражения слизистой (дисплазии, CIS), на долю которых приходится около 20-30% неоплазий уротелия, и мелкие папиллярные опухоли (менее 0,3см.) нередко остаются незамеченными. Именно эти виды поражений и являются причиной ложных рецидивов у 30-75% больных в ближайшие (2-6 недель) сроки после операции. Всё это доказывает недостаточную точность стандартного эндоскопического обследования и, следовательно, недостаточную радикальность традиционных операции (ТУР).

### **Материалы и методы**

Проблема роста заболеваемости РМП создаёт необходимость поиска возможностей раннего выявления рецидивов для адекватного подхода к их лечению. В НИИ Урологии МЗ РФ для выявления раннего рецидива опухолевого процесса после оперативного лечения (ТУР мочевого пузыря) 31 пациенту с первичным раком мочевого пузыря в стадиях Ta-T1 была выполнена ранняя повторная цистоскопия, ТУР-биопсия мочевого пузыря (SECOND LOOK TUR) в сроки от 4 до 8 недель. У всех пациентов был диагностирован переходно-клеточный рак второй степени дифференцировки. В результате ранней повторной цистоскопии, ТУР-биопсии мочевого пузыря (SECOND LOOK TUR) у 8 пациентов были выявлены резидуальные опухоли после первичной трансуретральной резекции, что составляет 25% от общего количества пациентов. Одному пациенту дважды была выполнена ранняя повторная цистоскопия, ТУР-биопсия мочевого пузыря (SECOND LOOK TUR), так как в каждой из них были выявлены резидуальные опухоли.

С середины 90-х годов используется новый метод выявления поражений слизистой мочевого пузыря – фотодинамическая диагностика (ФДД), основанная на флюоресценции протопорфирина IX, избирательно накапливающегося в опухолевых клетках после внутривезикулярного введения 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК). Установлено, что чувствительность флюоресцентной цистоскопии (ФЦС) составляет 96,9%-98,7% и превосходит более чем на 20 % чувствительность цистоскопии в обычном свете. Различия в специфичности методов не выявлено.

В последнее время получил распространение метод трансуретрального УЗИ. Трансуретральное УЗИ позволяет определить стадию первичной опухоли с точностью до 94%, поэтому метод рассматривают, как альтернативу компьютерной томографии.. Специфичность исследования - 82%, чувствительность - 78%. Метод позволяет определить глубину инвазии и инфильтрацию околопузырной клетчатки, а после лечения - глубину резекции стенки в зоне основания опухоли. Соответственно, с гораздо большей точностью выявить рецидив или прогрессию на ранней стадии процесса. ТУЗИ является предпочтительным методом при ранней диагностике рецидивов, располагающихся на верхушке, боковых стенках и в нижнем сегменте и имеющим размеры более 5 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) существенно упростила проблему диагностики рецидивов рака мочевого пузыря. Отмечается высокая точность метода МРТ-до 85%. Что касается чёткого разделения РМП по стадиям (T1 или T2a) с помощью МРТ, мнения расходятся: точность выявления стадии процесса с помощью МРТ, по данным различных авторов, от 75% до 85%. При необходимости оценки инвазивного компонента опухоли используется контрастное усиление препаратами гадолиния. Контрастное усиление позволяет оценить инфильтрацию опухолью околопузырной клетчатки и поражение регионарных лимфоузлов. При использовании контрастного усиления возрастает точность диагностического исследования при определении минимального роста опухоли в послеоперационном периоде. МРТ (часто в сочетании с КТ) позволяет утверждать о наличии опухоли или её рецидива в дивертикуле мочевого пузыря и планировать дальнейшую тактику лечения. Возможности МРТ при рецидивах рака с признаками инвазии выше, чем при рентгенологическом исследовании, компьютерной томографии и трансабдоминальном УЗИ. Информативность МРТ не столь велика при маленьких размерах РМП, не распространяющихся на мышечный слой. В данных случаях является необходимым обязательное применение морфологических и эндоскопических методов.

В выявлении ранних рецидивов РМП существенную роль играют морфологические методы.

Изучение FCM (Flow Cytometry или проточной цитометрии) проводится на клетках переходного эпителия мочи. При этом производится корреляция между количеством ДНК и стадией заболевания. Характерно, что диагностика процесса возможна лишь при малых размерах опухоли. При распространённом процессе отмечается большая погрешность метода. Чувствительность метода составляет 83%, специфичность 79%. Метод позволяет определить степень вероятности рецидивирования той или иной опухоли, а также наличие рецидива.

Тест BTA-TRAK (Bladder Tumor Associated Antigen) метод осаждения клеточных комплексов из мочи является усовершенствованным методом цитологического исследования осадка мочи.

Специфичность метода в выявлении первичных и рецидивных опухолей достаточно высока: 90,1% и 73,7% соответственно. Чувствительность метода – до 82%. Для сравнения: чувствительность метода мочевого цитологии всего 28-40%. Мы считаем, что метод может и должен применяться в клинической практике.

TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol). Теломеры – неотъемлемые структуры на концах хромосом, которые у людей содержат сотни идентичных повторяющихся отрезков. Их функция в стабилизации и защите хромосом от рекомбинации и деградации. Теломераза – рибонуклеид, который используется для синтеза теломеров и стабилизации хромосом. Активность теломеразы – величина, характеризующая жизнестойкость опухоли и практически не выявляемая при доброкачественных процессах и в норме. Это величина постоянная. Показатель активности незамедлительно начинает расти вслед за увеличением числа опухолевых клеток. Основываясь на результатах биопсий, доказано: чувствительность метода высока – 81%, специфичность – 86%. Активность теломеразы при различных видах патологии указана в таблице:

<b>TaG1-2, T1G1-2</b>	Carcinoma in situ	100% (100%)
<b>T1G3, T2G1-3</b>	Дисплазия и метаплазия	71,5% (75%)
<b>T3a, T3b</b>	Норма	0% (0%)

Метод получил признание в мировой практике и является высоко чувствительным при раннем выявлении рецидивов рака мочевого пузыря.

EGFR- рецептор эпидермального ростового фактора, - применяется для идентификации степени поражения уротелия по изменению структуры поверхностного URO-5-гликопротеина. Определение данного показателя позволяет (совместно с проточной цитометрией) прогнозировать ранний рецидив РМП.

ПЦР- полимеразная цепная реакция – анализ, позволяющий выявить микросателлиты опухоли в осадке мочи. Чувствительность метода – до 91%.

### **Выводы**

По нашему мнению, важное значение в выявлении ранних рецидивов РМП приобретает набор современных методов эндоскопии, томографии и иммуноморфологии. Повторная трансуретральная резекция и биопсия (SECOND LOOK TUR), проведенная на ранних сроках после первичного лечения, даёт возможность своевременного выявления рецидивов и резидуальных опухолей, а также возможность более дифференцированного подхода к лечению и диагностике ракового процесса. Повторная TUR должна быть рекомендована пациентам с Ta-T1 мочевого пузыря для достижения полной резекции опухоли. Повторная трансуретральная резекция предоставляет возможность сохранить мочевого пузырь. Более того, резидуальные опухоли могут быть определены и устранены вовремя.

Флюоресцентная цистоскопия позволяет улучшить качество диагностики папиллярных и плоских неопластических изменений слизистой мочевого пузыря.

Применение TUR под фотодинамическим контролем повышает радикальность эндоскопической операции и позволяет уменьшить количество рецидивов РМП за счёт уменьшения количества резидуальных опухолей.

Широкий набор современных инструментальных (ТУЗИ, МРТ), а также иммунологических, морфологических, цитологических методов (проточную цитометрию, методы ВТА-TRAK, TRAP, методы изучения хромосом EGFR), ПЦР, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью позволяют прогнозировать вероятность и наличие рецидива в ранние сроки после первичного оперативного лечения.

### **Литература**

1. Горелов С.И., Старцев В.Ю., Коган О.Ф.//Флюоресцентная цистоскопия при ранней диагностике рака мочевого пузыря.// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции.-Москва, с 10-11.
2. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Крендель Б.М., Гнатюк А.П.// Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. //Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции.-Москва, с 66-67.
3. Мартов А.Г. Сисоев П.А.// Урология, 2000.- N2.- с. 44-49.
4. Матвеев Б.П., Шипилов В.И., Гоцадзе Д.Т.// Урол. И нефрология –1900.-N3.-с.53-56.
5. Попучиев В.В., Попов А.М., Карякин О.Б.//Значение иммуногистохимических методик

для определения прогноза и характера лечения рака мочевого пузыря.// Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции.-Москва, с40-41.

6. Brauers A// Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early?// J Urol - 01-Mar-2001; 165(3): 808-10
7. Heney N.M., Ahmed S// Lanagan M/J/ et al.// Superficial bladder cancer// J Urol/-1983/-130-1083-1086.
8. KIKn R.// Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder.// J Urol - 01-Aug-1991; 146(2): 316-8

## УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.Г. Мартов, Б.Л. Гущин, Д.В. Ергаков, В.Н. Ощепков  
НИИ Урологии МЗ РФ, Москва

### Summary

The aim of this study was to investigate the value of alpha-blockers administration in postoperative period after TURP. 52 patients received terazosin, 49 – tamsulosin and 96 patients served as a control group. On control evaluation 6 months after TURP all groups had equal values of  $Q_{max}$  and QoL index. However, the average I-PSS score in alpha-blockers groups was statistically ( $p < 0.05$ ) significantly lower the value in the control group. Alpha-blockers administration results in a better symptomatic outcome in post-TURP patients.

### Введение

С целью изучения влияния  $\alpha_1$ -адреноблокаторов на симптоматику в послеоперационном периоде было предпринято ретроспективное клиническое исследование по изучению действия препаратов группы  $\alpha_1$ -адреноблокаторов у больных, перенесших ТУР простаты по поводу ДГП.

### Пациенты и методы

В клиническое исследование, проводившееся в 1998-2001 годах, были в общей сложности включены 197 пациентов, которым проводилась ТУР по поводу ДГП. Основаниями для проведения оперативного вмешательства являлась симптоматика нарушенного мочеиспускания, снижение значений максимальной объемной скорости мочеиспускания менее 12 мл/сек и/или присутствие остаточной мочи.

В зависимости от проведения послеоперационной терапии препаратами группы  $\alpha_1$ -адреноблокаторов после осуществления ТУР простаты больные были распределены на три группы. В послеоперационном периоде 96 пациентам не проводилось дополнительного назначения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (1-я группа), 52 больным назначался terazosin (2-я группа) и 49 пациентов принимали тамсулозин (3-я группа исследования).

Назначение препаратов группы  $\alpha_1$ -адреноблокаторов осуществлялось больным 2-ой и 3-ей группы в течение первой недели послеоперационного периода. Послеоперационное наблюдение за больными включало в себя регистрацию симптоматики в соответствии со шкалой симптомов I-PSS и определение качества жизни больного по шкале QoL, которые проводились ежемесячно, также пациентами составлялся дневник мочеиспускания. По завершении трех и шести месяцев послеоперационного периода регистрировались показатели максимальной объемной скорости мочеиспускания и количества остаточной мочи. На протяжении всего периода проведения клинического исследования осуществлялось документирование побочных эффектов лекарственной терапии  $\alpha_1$ -адреноблокаторами.

### Результаты

Исходные клинические параметры, к которым относятся симптоматика заболевания, данные уродинамических, ультразвуковых и лабораторных исследований являлись сходными во всех