

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»**

УДК 616.62 – 006.6 – 089: 615.28: 615.373 (043.3) (476)

**КРАСНЫЙ
Сергей Анатольевич**

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14.00.14 – онкология

Минск, 2007

Работа выполнена в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный консультант: Суконко Олег Григорьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом онкоурологической патологии Государственного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: Косенко Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделом онкогинекологии Государственного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Нечипоренко Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом урологии кафедры хирургических болезней № 2 с курсом урологии Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Карякин Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевых и хирургических методов лечения урологических заболеваний Государственного учреждения «Медицинский радиологический научный центр Российской Академии медицинских наук»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится « 10 » октября 2007 г. в 14 час. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, п/о Лесной-2, E-mail NArtemova@omr.med.by, тел. 2879561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Автореферат разослан «10.» октября 2007 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



Артемova Н.А.

2004-4
16364

2515202

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научно-техническими программами, темами

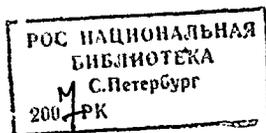
Работа выполнена в рамках тем НИР социального заказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь: «Разработать и внедрить способ радикального лечения больных раком почки и мочевого пузыря третьей стадии» (№ госрегистрации 19941744, 1992–1994 гг.) и «Лечение инвазивных форм рака мочевого пузыря с использованием гемосорбции и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме M-VAC» (№ госрегистрации 1995405, 1995–1996 гг.), а также темы в рамках Государственной научно-технической программы «Онкология»: «Разработать метод комплексного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря» (№ госрегистрации 20014050, 2001–2005 гг.). Исследования соответствуют плану научных работ ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря путем совершенствования подходов к радикальному хирургическому вмешательству, а также разработки и применения новых методов комплексного органосохраняющего лечения с использованием неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапии.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты различных видов радикального хирургического лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря.
2. Разработать новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после радикальной цистэктомии.
3. Исследовать влияние хирургических факторов на результаты радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря.
4. Разработать новые методы органосохраняющего лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неoadъювантной системной полихимиотерапии, внутриартериальной регионарной полихимиотерапии, а также неoadъювантной химиоиммунотерапии.
5. Дать оценку непосредственных, ближайших и отдаленных результатов разработанных методов комплексного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря в рамках рандомизированных проспективных исследований.
6. Оценить частоту осложнений и побочных эффектов неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапии.



Объектом исследования явились больные инвазивным раком мочевого пузыря, получившие лечение в онкоурологическом отделении ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» в 1995-2005 гг. Предметом исследования были непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения больных данной категории (частота послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность, частота и выраженность токсических эффектов полихимиотерапии, выживаемость больных после проведенного лечения, частота появления отдаленных метастазов и рецидивов опухоли).

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод формирования гетеротопического континентного резервуара после цистэктомии позволяет уменьшить количество осложнений в отдаленном периоде за счет шаровидной формы резервуара, оригинального способа формирования удерживающего клапана и мочеточникового анастомоза, а также устранить необходимость использования сшивающих аппаратов и синтетического материала при формировании клапана. Применение пластических операций при отведении мочи после радикальной цистэктомии (илеоцистоплика, континентный гетеротопический резервуар, операция Бриккера и ректосигмопластика Майнц-II) повышает общую 5-летнюю выживаемость больных раком мочевого пузыря по сравнению с уретерокутанеостомией и уретеросигмоанастомозом на 36%.
2. Тазовая лимфодиссекция, включающая удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирающего нерва от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия с обеих сторон, статистически значимо увеличивает частоту выявления регионарных метастазов по сравнению с обтураторной лимфаденэктомией и повышает 5-летнюю выживаемость больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфатических узлах на 24%.
3. Разработанные методы комплексного лечения, предусматривающие проведение гемосорбции перед неоадьювантной полихимиотерапией по схеме M-VAC у больных инвазивным раком мочевого пузыря существенно уменьшают токсичность лечения и дают возможность провести его в полном объеме в 1,7 раза чаще, чем при использовании стандартной полихимиотерапии. Это, в свою очередь, повышает частоту объективного эффекта терапии в 2 раза и 5-летнюю выживаемость больных на 19%.
4. Непосредственный эффект разработанной схемы комплексного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неоадьювантной полихимиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (ИЛ-2) выше, чем стандартной полихимиотерапии по схеме M-

VAC, что позволяет сохранить у больных удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь в 1,5 раза чаще и повысить 5-летнюю выживаемость на 35%.

Личный вклад соискателя

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем:

- обоснована тема исследования;
- обработана медицинская документация и созданы компьютерные базы данных больных инвазивным раком мочевого пузыря;
- автор являлся ответственным исполнителем тем НИР, в рамках которых выполнено настоящее исследование;
- выполнены оперативные вмешательства 65% больных, включенных в исследование;
- проведены статистическая обработка материала и анализ полученных результатов, оформление диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автором разработан новый метод органосохраняющего комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неоадьювантной полихимиотерапии по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии ронколейкином (ИЛ-2) и органосохраняющей операции (Патент № 9177 от 11.01.2007 г. Инструкция по применению, регистрационный № 89-0905 от 02.03.2006 г.).

Разработан новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии (Патент № 9541 от 04.04.2007 г.).

Разработан новый метод лечения инвазивного и метастатического рака мочевого пузыря с использованием системной полихимиотерапии по схеме M-VAC с превентивной гемосорбцией (Патент № 4624 от 02.04.2002 г.).

Разработан новый метод лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием гемосорбции и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме M-VAC (Патент № 4625 от 02.04.2002 г. и методические рекомендации 1997 г.).

Апробация результатов диссертации

1. Научно-практические конференции ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»: октябрь 1998 г., октябрь 1999 г., апрель 2001 г., май 2003 г., ноябрь 2004 г., сентябрь 2005 г., апрель 2006 г., Минск;
2. Заседания Белорусской ассоциации урологов (БАУ): сентябрь 2000 г., март 2003 г., ноябрь 2005 г., Минск;

3. Пленум Белорусского общества урологов, 22-23 сентября 1994 г., Минск;
4. Научно-практическая конференция «Новые технологии в клинической онкологии», 23-24 июня 1998 г., Минск;
5. Семинар по вопросам онкоурологии для урологов г. Минска, июнь 1998 г.;
6. VI международный конгресс урологов 23-24 апреля 1998 г., Харьков, Украина;
7. III польско-белорусский симпозиум урологов, 2-4 июня 2000 г., Августов – Белосток, Польша;
8. II Съезд онкологов стран СНГ, 2000 г., Киев, Украина;
9. Научно-практическая конференция «Современная фармакотерапия: цитокины», 29 февраля 2000 г., Минск;
10. PACIOU VI, An update of Renal, Bladder, Prostate and Testicular Cancer, 12-14 Oct. 2000, Rotterdam, Netherlands;
11. II научно-практическая конференция «Современная фармакотерапия: цитокины», 3-4 октября 2001 г., Минск;
12. Международная школа-семинар по сонографии, 1-2 ноября 2001 г., Минск;
13. V конференция Белорусской ассоциации урологов «Инфекция в урологии» и IV ежегодный Белорусско-польский симпозиум урологов, 13-16 июня 2001 г., Минск;
14. IV Всероссийская научная конференция онкоурологов с участием стран СНГ, 11-12 октября 2001 г., Москва, Россия;
15. X Российский съезд урологов, 1-3 октября 2002 г., Москва, Россия;
16. XII съезд хирургов Республики Беларусь, 22-24 мая 2002 г., Минск;
17. VI Белорусско-польский симпозиум «Актуальные вопросы урологии», 10-11 октября 2003 г., Витебск;
18. V Всероссийская научно-практическая конференция онкоурологов с международным участием, 2-3 октября 2003 г., Обнинск, Россия;
19. 3-rd Baltic Conference of Urology, October 17-18, 2003, Vilnius, Lithuania;
20. VII Polsko-Białoruskie Simpozjum Urologiczne, V Łomżyńskie Warsztaty Urodynamiczne, 31.08. – 4.09.2004 г., Łomża, Republika Polska;
21. III съезд онкологов и радиологов СНГ, 25-28 мая 2004 г., Минск;
22. Российская научно-практическая конференция «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике», 2-4 декабря 2004 г., Москва;
23. VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Комбинированное лечение онкоурологических заболеваний», 4-5 октября 2005 г., Москва;
24. VIII Белорусско-польский симпозиум «Современные проблемы урогинекологии», 16-18 сентября 2005 г., Гродно;

25. XIII научно-практическая региональная с международным участием конференция урологов «Инфекция в урологии», 12-13 мая 2005 г., Харьков, Украина;
26. XIV научно-практическая региональная с международным участием конференция урологов «Достижения и перспективы в онкоурологии», 25-26 мая 2006 г., Харьков, Украина;
27. Научная конференция МГМУ январь 2002, 2005 и 2006 гг., Минск;
28. IV съезд онкологов и радиологов СНГ, 28.09. – 01.10. 2006 г., Баку, Азербайджан;
29. Юбилейная научная конференция МГМУ, посвященная 85-летию Университета, ноябрь 2006 г., Минск.
30. 22-nd Annual EAU Congress, March 2007, Berlin.

Материалы диссертационной работы внедрены в ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова», в онкологических диспансерах Республики Беларусь, Клинике урологии Кельнского университета, урологическом отделении 2-й детской клинической больницы г. Минска.

Материалы диссертации используются в лекционных курсах: кафедры онкологии и медрадиологии ГУО БелМАПО, кафедры урологии ГУО БелМАПО, кафедры урологии, анестезиологии и реаниматологии БГМУ.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 86 научных работ: 1 монография, 20 статей в журналах (6 статей в журналах стран СНГ), 11 статей в научных рецензируемых сборниках, 12 публикаций в материалах конференций, 35 тезисов докладов научных конференций (из них 10 международных), 2 методических рекомендации и инструкции по применению, 5 патентов. Без соавторов опубликовано 14 научных работ (из них 10 статей в рецензируемых журналах и сборниках и один патент).

Общее количество опубликованных авторских листов – 58,1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 4-х главах, заключения, списка использованной литературы, включающего 514 литературных источников, списка работ автора (86 научных работ) и приложений. Работа содержит 23 таблицы, иллюстрирована 45 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные о 721 больном, которому в онкоурологическом отделении ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» в 1995–2005 гг. была произведена радикальная цистэктомия по поводу рака мочевого пузыря, а также данные о 153 больных, включенных в проспективные рандомизированные исследования по изучению эффективности комплексного органосохраняющего лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неоадьювантной полихимиотерапии.

Из 153 больных 93 включены в два рандомизированных исследования, которые посвящены применению гемосорбции для модификации эффектов неоадьювантной химиотерапии при внутривенном и внутриартериальном введении химиопрепаратов. Еще 60 пациентов вошли в проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином.

При оценке непосредственных результатов лечения исследовались частота и структура послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, побочные эффекты и непосредственный эффект химиотерапии и химиоиммунотерапии.

Оценка отдаленных результатов производилась путем определения: выживаемости больных, средней продолжительности жизни и медианы времени жизни, частоты рецидивирования, безрецидивной выживаемости.

Расчет общей и безрецидивной выживаемости проводился по методу Каплана-Майера и с использованием актуарialного метода. Для сравнения выживаемости больных в различных группах использовался непараметрический Log-Rank тест.

Сравнение групп по количественным признакам, соответствующим нормальному закону распределения проводилось по t-критерию Стьюдента. Сравнение групп по количественным признакам, не соответствующим нормальному закону распределения, и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни U. Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона, качественным бинарным – по критерию χ^2 с поправкой Йетса и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica».

Результаты исследования и обсуждение

Радикальная цистэктомия в лечении злокачественных опухолей мочевого пузыря

С января 1995 г. по декабрь 2005 г. в онкоурологическом отделении ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» произведена 721 радикальная цистэктомия по поводу злокачественных опухолей мочевого пузыря. Возраст больных находился в пределах от 30 до 84 лет (медиана – 64 года, интерквартильный диапазон от 58 до 69 лет). Мужчин было 668 (92,6%), женщины – 53 (7,4%).

Опухоль, ограниченная мочевым пузырем (pT1-2, pN0M0), была выявлена в 275 (38,1%) случаях. У 446 (61,9%) пациентов опухоль распространялась за пределы органа (прорастание опухоли в жировую клетчатку или соседние органы, либо метастазы в регионарных лимфатических узлах или отдаленные метастазы). Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (pN1-3) выявлено у 164 (22,7%) больных.

Метод деривации мочи выбирался у каждого больного индивидуально. В 315 (43,7%) случаях выполнялся уретеросигмоанастомоз (УСА) (основной метод отведения мочи, применявшийся с 1995 по 1998 год), в 133 (18,4%) случаях – уретерокутанеостомия (УКС). В онкоурологическом отделении ГУ НИИОМР им. Н.Н. Александрова с января 1999 г. радикальная цистэктомия начала выполняться с использованием пластических операций при отведении мочи. За истекшее время операция Бриккера произведена 40 (5,5%) больным, ректосигмопластика (Майнц-II) – 26 (3,6%) пациентам, в 194 (26,9%) случаях выполнена операция по созданию искусственного мочевого пузыря из подвздошной или сигмовидной кишки. Из методик илеоцистопластики применяли методики Штудера (U. Studer) – в 12 случаях и W-образную илеоцистопластику (E. Hautmann) в 181 случае. В 10 (1,4%) случаях произведена операция по формированию континентного гетеротопического резервуара и в 3 (0,4%) случаях – ректального мочевого пузыря и сигмостомы.

В сроки до 30 дней после операции умерло 30 больных. Послеоперационная летальность составила 4,2% и не зависела от пола, возраста больных, распространенности опухолевого процесса и предыдущего лечения (химио- и лучевой терапии) ($p_{\chi^2} > 0,14$).

Общая 5-летняя выживаемость больных после радикальной цистэктомии составила $27,0 \pm 2,0\%$, медиана времени жизни – 16,9 месяца.

Наиболее высокая выживаемость отмечена у больных с опухолями, ограниченными мочевым пузырем (pT1-2N0M0). Общая 5-летняя выживаемость составила $40,7 \pm 3,4\%$. При выходе опухоли за пределы мочевого пузыря этот показатель значительно снижался до $15,5 \pm 2,6\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$). При прораста-

нии опухоли в поверхностную мышцу (pT2a) 5-летняя выживаемость после цистэктомии составила $39,7 \pm 5,9\%$, а при инвазии глубокой мышцы (pT2b) – $31,9 \pm 7,4\%$ ($p > 0,1$). В случае распространения опухоли за пределы мочевого пузыря с прорастанием в паравезикальную клетчатку (pT3) общая 5-летняя выживаемость уменьшилась статистически значимо и составила $12,8 \pm 3,3\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$).

При анализе зависимости отдаленных результатов радикальной цистэктомии от метода отведения мочи выявлены значительные преимущества пластических операций, к которым относятся ортотопическая реконструкция мочевого пузыря, формирование континентного гетеротопического резервуара, операция Бриккера и ректосигмопластика Майнц-2 (рисунок 1).

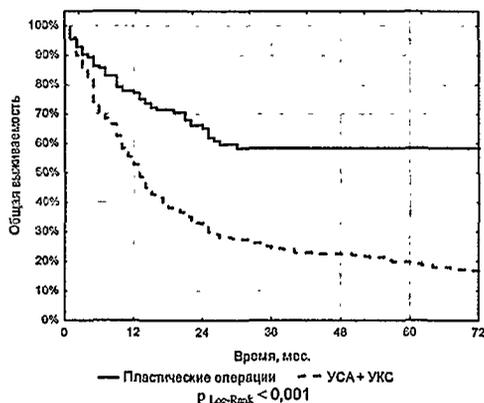


Рисунок 1 – Влияние метода отведения мочи после цистэктомии на общую выживаемость больных раком мочевого пузыря

Общая 5-летняя выживаемость больных после УСА и УКС составила $16,9 \pm 2,0\%$, а при использовании пластических операций – $53,4 \pm 4,3\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$). При этом не получено существенных различий в выживаемости больных при использовании различных современных методик операции, равно как не было статистически значимых различий в выживаемости больных после УКС и УСА.

Данное исследование нерандомизированное и провести рандомизированное исследование по данному вопросу сегодня не представляется возможным. Поэтому мы провели стратификацию, исключив больных с отдаленными и регионарными метастазами, а также случаи нерадикально выполненных операций (R1-2). Затем пациенты были разделены на однородные группы с различной глубиной инвазии опухоли, и в каждой группе отдельно изучено влияние метода отведения мочи на общую выживаемость. Полученные различия в общей

выживаемости оказались статистически значимыми во всех группах больных, независимо от глубины инвазии опухоли ($p_{\text{Log-Rank}}$ от 0,0013 до 0,0001).

Зависимость результатов цистэктомии от объема лимфодиссекции

До 1998 года в ходе радикальной цистэктомии выполнялась лимфаденэктомия, ограниченная запирающей ямкой (обтураторная лимфаденэктомия), а также удалялись визуально измененные лимфоузлы. С 1999 года всем больным производилась тазовая лимфодиссекция, включающая удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирающего нерва от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия с обеих сторон. При визуальных изменениях удалялись также лимфоузлы вокруг общей подвздошной артерии и из пресакральной зоны.

Исследовано влияние объема лимфодиссекции на частоту выявления регионарных метастазов и отдаленные результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах.

По данным 721 радикальной цистэктомии метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (pN1–3) выявлено у 164 (22,7%) больных.

Частота поражения регионарных лимфатических узлов увеличивалась по мере увеличения глубины инвазии (таблица 1) и степени злокачественности опухоли.

Таблица 1 – Зависимость степени поражения регионарных лимфоузлов от глубины инвазии опухоли

Глубина инвазии опухоли	Количество больных	Степень поражения регионарных лимфоузлов			
		pN1 абс.(%)	pN2 абс.(%)	pN3 абс.(%)	pN+ абс.(%)
pT0-1	87	–	–	–	–
pT2a	119	–	5 (4,2)	–	5 (4,2)
pT2в	92	6 (6,5)	10 (10,9)	1 (1,1)	17 (18,5)
pT3a	91	7 (7,7)	15 (16,5)	1 (1,1)	23 (25,3)
pT3в	113	11 (9,7)	26 (23,0)	5 (4,4)	42 (37,2)
pT4a	193	10 (5,2)	50 (25,9)	6 (3,1)	66 (34,2)
pT4в	26	1 (3,8)	9 (34,6)	1 (3,8)	11 (42,3)
Всего:	721	35 (4,9)	115 (15,9)	14 (1,9)	164 (22,7)

При поверхностном раке мочевого пузыря метастатического поражения регионарных лимфоузлов не отмечено. При инвазии внутренней половины мышечного слоя мочевого пузыря (pT2a) частота регионарного метастазирования составила 4,2% и статистически значимо не отличалась от данного показателя при поверхностном раке мочевого пузыря (точный критерий Фишера, $p =$

0,075). В случае инвазии наружного мышечного слоя (pT2в) регионарные метастазы выявлены у 18,5%, что статистически значимо выше, чем при поверхностных опухолях ($p_{\chi^2} < 0,001$) и при инвазии pT2a ($p_{\chi^2} = 0,002$).

У больных с микроскопической инвазией паравезикальной клетчатки (pT3a) регионарные метастазы выявлены в 25,3% ($p_{\chi^2} < 0,001$ по сравнению с pT1 и pT2a), а в случае макроскопической инвазии (pT3в) частота метастазирования увеличивалась до 37,2% ($p_{\chi^2} < 0,001$ по сравнению с pT1 и pT2a и $p_{\chi^2} = 0,005$ по сравнению pT2в).

Метастазы в регионарных лимфоузлах выявлены у 5,0% больных с высоко- и у 19,0% пациентов с умереннодифференцированным переходно-клеточным раком ($p_{\chi^2} = 0,013$). Наибольшая частота метастазов в лимфоузлах отмечена у больных с низкодифференцированными опухолями – 29,9% ($p_{\chi^2} = 0,002$).

При анализе частоты выявления метастазов в регионарных лимфоузлах в зависимости от объема лимфодиссекции (таблица 2) установлено, что при выполнении тазовой лимфодиссекции выявляется значительно большее количество метастатически пораженных лимфатических узлов, чем при обтураторной лимфаденэктомии: $24,8 \pm 1,9\%$ и $17,8 \pm 2,6\%$, соответственно ($p_{\chi^2} = 0,04$).

Таблица 2 – Частота поражения регионарных лимфоузлов в зависимости от объема лимфодиссекции

Критерий pT	Обтураторная лимфаденэктомия		Тазовая лимфодиссекция	
	pN0 абс. (%)	pN+ абс. (%)	pN0 абс. (%)	pN+ абс. (%)
pT1	36 (100)	–	51 (100)	–
pT2	52 (89,7±4,0)	6 (10,3±4,0)	137 (89,5±2,5)	16 (10,5±2,5)
pT3	56 (80,0±4,8)	14 (20,0±4,8)	83 (61,9±4,2)	51 (38,1±4,2)*
pT4	31 (63,3±6,9)	18 (36,7±6,9)	111 (65,3±3,7)	59 (34,7±3,7)
Всего:	175 (82,2±2,6)	38 (17,8±2,6)	382(75,2±1,9)	126 (24,8±1,9)**

Примечания: 1. * - $p_{\chi^2} = 0,009$ в сравнении с обтураторной лимфаденэктомией;

2. ** - $p_{\chi^2} = 0,04$ в сравнении с обтураторной лимфаденэктомией.

Основные различия получены за счет пациентов с инвазией опухоли в жировую клетчатку (pT3), поэтому данная группа больных проанализирована более детально (таблица 3).

При выполнении тазовой лимфодиссекции у значительно большего количества пациентов выявлены множественные метастазы в регионарных лимфоузлах (pN2), которые не выявлялись при обтураторной лимфаденэктомии: 26,1% и 8,6% , соответственно ($p_{\chi^2} = 0,005$).

Таблица 3 – Частота поражения регионарных лимфоузлов у пациентов с инвазией опухоли в жировую клетчатку (рТЗ)

Критерий	Обтурационная лимфаденэктомия, абс. (%)	Тазовая лимфодиссекция, абс. (%)	Всего: абс. (%)
N0	56 (80,0±4,8)	83(61,9±4,2)*	139(68,1)
N1	7 (10,0±3,6)	11 (8,2±2,4)	18 (8,8)
N2	6 (8,6±3,4)	35 (26,1±3,8) **	41 (20,1)
N3	1 (1,4±1,4)	5 (3,7±1,6)	6 (3,0)
Всего:	70 (100)	134 (100)	204 (100)

Примечания: 1. * - $p_{\chi^2} = 0,014$;

2. ** - $p_{\chi^2} = 0,005$.

Пятилетняя выживаемость больных с интактными лимфоузлами была статистически значимо выше, чем у больных с метастазами в регионарных лимфоузлах – $31,7 \pm 2,5\%$ и $10,5 \pm 3,2\%$, соответственно ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$). Выполнение в ходе радикальной цистэктомии регионарной лимфодиссекции при единичном регионарном метастазе (pN1) позволило добиться 5-летней выживаемости, сравнимой с выживаемостью пациентов с интактными лимфоузлами $33,2 \pm 9,5\%$ и $31,7 \pm 2,5\%$, соответственно. С увеличением степени поражения регионарных лимфатических узлов общая выживаемость больных статистически значимо снижалась ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,05$).

Увеличение объема лимфодиссекции позволило увеличить общую выживаемость пациентов. После цистэктомии с обтурационной лимфаденэктомией все больные с метастазами в регионарных лимфоузлах умерли в течение 30 месяцев после операции, а после тазовой лимфодиссекции 5-летняя выживаемость больных с регионарными метастазами составила $23,8 \pm 6,7\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,006$).

В качестве метода деривации мочи у больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах в 72 (43,9%) случаях применялся уретеросигмоанастомоз, у 44 (26,8%) больных – уретерокутанеостомия, операция Бриккера выполнена 11 (6,7%) больным, ректосигмопластика (Майнц-II) – 5 (3,0%) пациентам, в 31 (18,9%) случаях выполнялась операция по созданию искусственного мочевого пузыря из подвздошной кишки и в одном случае (0,7%) сформирован континентный гетеротопический резервуар.

При анализе зависимости отдаленных результатов от метода отведения мочи выявлены значительные преимущества пластических операций по сравнению с УСА и УКС. Общая 5-летняя выживаемость больных при использовании пластических операций при отведении мочи увеличилась с $7,7 \pm 3,7\%$ до $41,5 \pm 11,6\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,002$). Полученные результаты говорят о возможности использования ортотопического отведения мочи у больных с регионарными метастазами после радикальной операции.

В целом использование пластических операций при отведении мочи и расширение объема лимфодиссекции позволило значительно улучшить отдаленные результаты радикальной цистэктомии (рисунок 2).

Если общая 5-летняя выживаемость больных, оперированных в период с 1995 по 1999 годы, когда основными методами отведения мочи являлись УСА и УКС и выполнялась обтураторная лимфаденэктомия, составила $18,1 \pm 2,4\%$, то у больных, оперированных в период 2000–2005 гг. с использованием пластических операций при отведении мочи и тазовой лимфодиссекции, данный показатель увеличился до $33,9 \pm 3,5\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$).

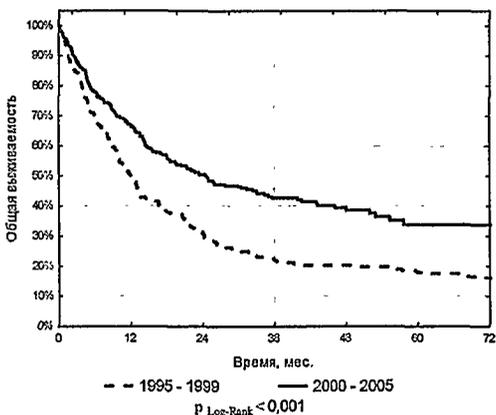


Рисунок 2 — Общая выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии, выполненной в период 1995-99 гг. и 2000-05 гг.

Таким образом, использование пластических операций при отведении мочи и расширение объема лимфодиссекции позволяют статистически значимо улучшить отдаленные результаты радикального хирургического лечения больных раком мочевого пузыря.

Новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии

Формирование ортотопического кишечного резервуара с восстановлением естественного акта мочеиспускания является оптимальным методом отведения мочи после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря (Матвеев Б.П., 2001; Lusuardi L., 2005; Meyer J.P., 2005).

Однако выполнение данной операции невозможно у больных с поражением мочеиспускательного канала (Матвеев Б.П., 2001; Gerharz E.W., 2005). Для данной категории пациентов нами разработан новый метод формирования кон-

тинентного гетеротопического резервуара с целью уменьшения количества осложнений уже существующих методов подобных операций и устранения необходимости использования сшивающих аппаратов и синтетического материала при формировании клапана (Патент № 9541 от 04.04.2007 г.).

Хирургический доступ: срединная лапаротомия с окаймлением пупочного кольца, отступив от последнего 3 см. На первом этапе производится радикальная дистэктомия с газовой лимфодиссекцией, при поражении мочеиспускательного канала производится уретрэктомия. Для формирования резервуара используется изолированный сегмент подвздошной кишки 60–65 см на брыжейке, который рассекается вдоль по противобрыжеечному краю (рисунок 3) с оставлением неизмененными концевых отрезков (проксимальный 15 см, дистальный 5–10 см длиной).

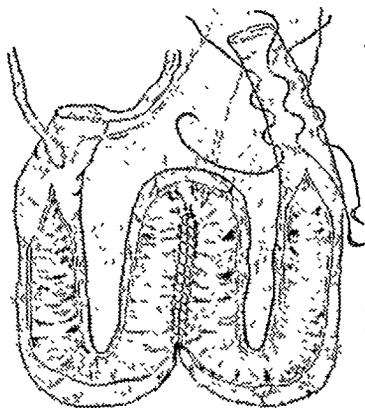


Рисунок 3 – Формирование W-образного резервуара и клапана

Рассеченный сегмент кишки укладывается в виде буквы W, прилежащие края разрезов сшиваются между собой непрерывными обвивными швами с перекрестом нитью Vicryl или Polysorb 3/0. Затем ушивается передняя стенка резервуара. Мочеточники анастомозируются с дистальным концом изолированной кишки. Анастомоз между левым мочеточником и дистальным концом изолированного сегмента кишки накладывается по типу «конец-в-конец», правым – «конец-в-бок».

Проксимальный конец используется для формирования клапана и стомы, для чего накладывается 6 одиночных серозо-мышечных швов путем трех последовательных проколов стенки кишки с интервалом 1 см. После завязывания нитей образуется губовидный клапан. При достаточной длине проксимального участка кишки может быть сформировано последовательно два клапана с це-

люю обеспечения большей надежности удерживающего механизма. Далее формируется стома в области пупка со сформированным клапаном.

Для эвакуации мочи из резервуара пациент самостоятельно катетеризируется каждые 4 часа.

Всего выполнено 26 операций по описанной выше методике. Среди пациентов 24 мужчины и 2 женщины. Возраст больных колебался от 32 до 77 лет. На момент операции у всех больных отмечено субтотальное поражение мочевого пузыря инвазивными опухолями с распространением на простату или мочеиспускательный канал, по поводу чего выполнялась радикальная цистэктомия, уретрэктомия с формированием континентного гетеротопического резервуара. Продолжительность операции 4,5 – 5,5 часов. Каких-либо осложнений в ходе операции не отмечено.

Объем резервуара составлял от 420 до 780 мл (средний объем – 575 мл). В сроки от 6 до 48 месяцев удерживающая функция резервуара и качество жизни пациентов удовлетворительные, поздних осложнений не отмечено.

Разработанный метод формирования континентного гетеротопического резервуара удачно сочетается с модифицированной илеоцистопластикой по R. Hautmann (рисунок 4), универсальная форма резервуара позволяет в ходе операции переходить от ортотопического отведения мочи к гетеротопическому.

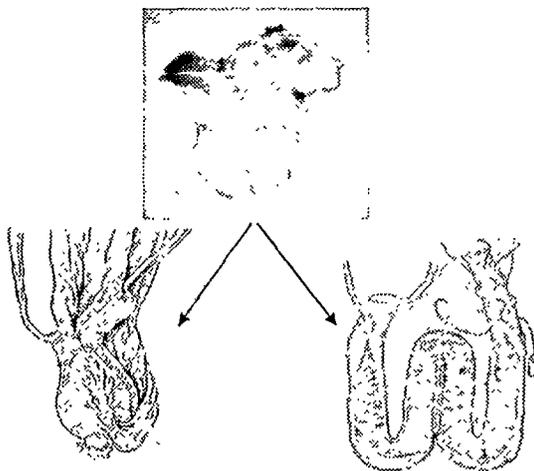


Рисунок 4 – Универсальная форма резервуара с возможностью выбора ортотопического или гетеротопического метода отведения мочи

Применение гемосорбции для модификации эффектов неоадьювантной химиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря

Объектом исследования явились 93 больных инвазивным раком мочевого пузыря без отдаленных метастазов T2a-4aN0-1M0 (стадии II-IV), которым лечение проведено в период с 1989 по 1998 гг. Возраст пациентов находился в пределах от 24 до 76 лет (медиана – 57 лет, интерквартильный диапазон от 47 до 63 лет). Мужчин было 86 (92,5%), женщин – 7 (7,5%).

На первом этапе формирования групп исследования всем больным выполнялась диагностическая трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, которая предусматривала резекцию части опухоли с целью верификации диагноза и определения глубины инвазии опухоли стенки мочевого пузыря. Наличие опухолевой инвазии мышц в последующем подтверждалось гистологически. В исследование включались больные мышечно-инвазивным переходноклеточным раком мочевого пузыря без отдаленных метастазов.

После рандомизации с использованием метода случайных чисел больные разделены на две группы. В первой группе (контрольная) проводилась неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) по схеме M-VAC. Во второй группе (исследуемая) – неоадьювантная ПХТ по схеме M-VAC с превентивной гемосорбцией (2 сеанса). Дизайн исследования представлен в таблице 4.

В ходе первого рандомизированного исследования (включен 71 больной) проводилась внутривенная ПХТ с рандомизацией больных на две группы (в контрольной группе – стандартная ПХТ по схеме M-VAC, в исследуемой – с превентивной гемосорбцией). В ходе второго исследования (22 пациента) использовалось внутриартериальное введение химиопрепаратов так же с рандомизацией на две группы.

Таблица 4 – Дизайн исследования

Способ введения химиопрепаратов	Группа 1 (без гемосорбции)	Группа 2 (с гемосорбцией)	Всего:
Внутривенная ПХТ (число больных)	37	34	71
Внутриартериальная ПХТ (число больных)	10	12	22
Всего больных:	47	46	93

Благодаря подобному дизайну появилась возможность не только исследовать результаты лечения больных в каждой группе отдельно, но и оценить влияние гемосорбции и метода введения химиопрепаратов на результаты лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря на большем количестве пациентов.

Для оценки эффекта химиотерапии через 4–5 недель после ее окончания выполнялась ТУР мочевого пузыря. В случае полной клинической регрессии проводилась ТУР области прежнего расположения опухоли с целью гистологического подтверждения полной регрессии. Оперативное лечение (ТУР, классическая резекция или радикальная цистэктомия) проводилось в зависимости от полученного эффекта. В случае обнаружения после органосохраняющей операции опухолевой ткани в биоптате краев отсечения или дна резекционной раны, а также в случае стабилизации или прогрессирования после неoadьювантной химиотерапии выполнялась радикальная цистэктомия. При наличии отдаленных метастазов или отказе больного от операции проводилось симптоматическое лечение.

Средний срок наблюдения составил 69,5 месяца (от 0,13 до 186,2 мес.).

Изучена токсичность проводимого лечения. В исследуемой группе значительно реже отмечалась рвота 3-й и 4-й степеней токсичности (21,7±6,1% против 46,8±7,3% в контрольной группе, $p_{\chi^2} = 0,02$), а также токсические эффекты 3-й степени со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, в исследуемой группе не отмечено паралитической кишечной непроходимости, а стоматит 3-й степени токсичности развился только у 3 (6,5±3,7%) больных, в то время как в контрольной группе у 9 (19,1±5,7%) больных в ходе химиотерапии отмечалась паралитическая кишечная непроходимость (точный критерий Фишера, $p = 0,0026$) и у 14 (29,8±6,7%) пациентов язвенный стоматит ($p_{\chi^2} = 0,0084$). Полученные различия статистически значимы. Статистически значимых различий в частоте развития других токсических эффектов неoadьювантной ПХТ в исследуемой и контрольной группах не выявлено.

В ходе курса внутривенной химиотерапии на фоне гемосорбции одна пациентка умерла, поэтому непосредственный эффект оценивался у 45 больных исследуемой группы и 70 больных в группе с внутривенной химиотерапией.

Из-за развития токсических реакций неoadьювантная химиотерапия не была проведена в запланированном объеме у 27 (57,4±7,3%) больных контрольной и 13 (28,3±6,7%) больных исследуемой группы ($p_{\chi^2} = 0,008$).

Это сказалось на непосредственном эффекте терапии (таблица 5), который был значительно выше в исследуемой группе в основном за счет пациентов с частичной регрессией опухоли. Частичная регрессия опухоли получена у 28 (62,3±7,2%) пациентов исследуемой и у 13 (27,7±6,5%) больных контрольной группы, а прогрессирование процесса отмечено у 2 (4,4±3,1%) и 12 (25,5±6,4%) больных, соответственно ($p < 0,001$).

При этом непосредственный эффект внутриаартериальной полихимиотерапии был значительно выше, чем при внутривенном введении химиопрепаратов (таблица 6). Различия статистически значимы ($p = 0,042$).

Таблица 5 – Непосредственный эффект лечения

Эффект	Контрольная группа абс. (%)	Исследуемая группа абс. (%)
Полная регрессия	6 (12,8±4,8)	10 (22,2±6,2)
Частичная регрессия	13 (27,7±6,5)	28 (62,3±7,2)
Стабилизация	16 (34,0±6,9)	5 (11,1±4,7)
Прогрессирование	12 (25,5±6,4)	2 (4,4±3,1)
ВСЕГО	47 (100)	45 (100)

В результате достигнутого эффекта химиотерапии у части больных получена возможность выполнения органосохраняющей операции. В исследуемой группе у 39 (86,7±5,1%) больных, в контрольной – у 23 (48,9±7,3%) ($p_{\chi^2} < 0,001$) произведена трансуретральная или классическая резекция мочевого пузыря. В остальных случаях была показана радикальная цистэктомия, либо симптоматическое лечение в связи с наличием отдаленных метастазов.

Таблица 6 – Зависимость непосредственного эффекта лечения от способа введения химиопрепаратов

Эффект	Способ введения химиопрепаратов	
	внутривенный абс. (%)	внутриартериальный абс. (%)
Полная регрессия	11 (15,7±4,3)	5 (22,7±9,1)
Частичная регрессия	28 (40,0±5,9)	13 (59,2±10,7)
Стабилизация	18 (25,7±5,2)	3 (13,6±7,5)
Прогрессирование	13 (18,6±4,6)	1 (4,5±4,5)
ВСЕГО	70 (100)	22 (100)

Органосохраняющая операция произведена 43 (61,4±5,8%) из 70 больных после внутривенной и 19 (86,4±7,5%) из 22 пациентов после внутриартериальной неoadьювантной ПХТ ($p_{\chi^2} = 0,019$).

Общая 5-летняя выживаемость для всех больных, включенных в исследование, составила $51,5 \pm 5,3\%$, а медиана времени жизни – 62,2 месяца. При изучении зависимости общей выживаемости от метода лечения выявлены существенные различия в группах (рисунок 5). Кумулятивный показатель выживаемости больных исследуемой группы был статистически значимо выше соответствующего показателя в контрольной группе ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,033$). При этом общая 5-летняя выживаемость в группах составила $60,9 \pm 7,2\%$ и $41,8 \pm 7,4\%$, 10-

летняя – $47,8 \pm 7,8\%$ и $25,5 \pm 6,6\%$ соответственно. Медиана времени жизни в контрольной группе 48,0 месяцев, а в исследуемой группе – 101,8 месяца.

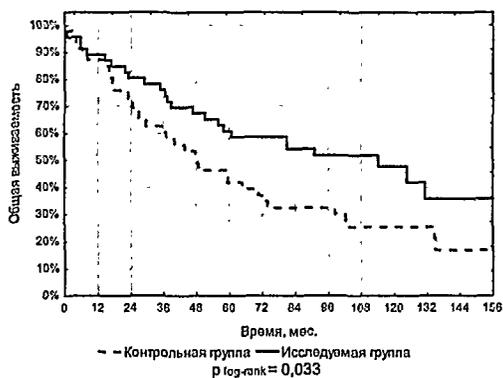


Рисунок 5 – Зависимость общей выживаемости больных от метода лечения

Общая выживаемость больных после внутриартериальной химиотерапии (рисунок 6) была статистически значимо выше соответствующего показателя при внутривенном введении химиопрепаратов ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,027$).

Общая 5-летняя выживаемость составила $63,6 \pm 10,3\%$ и $47,7 \pm 6,0\%$, 10-летняя – $59,1 \pm 10,5\%$ и $28,8 \pm 5,8\%$, соответственно. Медиана времени жизни после внутривенной химиотерапии составила 56,9 месяца, а после внутриартериальной химиотерапии в настоящее время не достигнута (более 120 мес.).

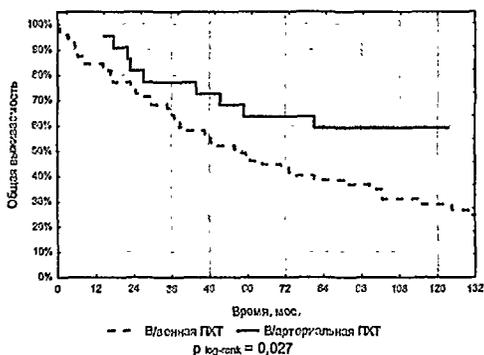


Рисунок 6 – Зависимость общей выживаемости больных от пути введения химиопрепаратов

Таким образом, использование превентивной гемосорбции перед неoadьювантной ПХТ по схеме M-VAC у больных инвазивным раком мочевого пузыря позволяет значительно снизить токсичность лечения и провести его в полном объеме у значительно большего числа пациентов. Это в свою очередь статистически значимо повышает объективный эффект и улучшает отдаленные результаты лечения.

Неoadьювантная полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии ронколейкином при инвазивном раке мочевого пузыря

Объектом исследования явились 60 больных с впервые выявленным инвазивным раком мочевого пузыря без отдаленных и регионарных метастазов cT2a-4aN0M0, стадии II–III. Возраст больных находился в пределах от 32 до 70 лет (медиана – 58,5 года, интерквартильный диапазон от 52,0 до 63,0 лет).

На первом этапе лечения всем больным выполнялась циторедуктивная ТУР мочевого пузыря, которая предусматривала максимально возможное удаление экзофитной части опухоли с частью мышечного слоя для верификации диагноза, определения глубины инвазии опухолью стенки мочевого пузыря и уменьшения объема опухолевой массы. Наличие опухолевой инвазии мышц в последующем подтверждалось гистологически. Затем выполнялась лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия для оценки состояния регионарных лимфатических узлов. В исследование включались больные мышечно-инвазивным переходно-клеточным раком мочевого пузыря без отдаленных и регионарных метастазов.

Путем рандомизации больные разделялись на две группы (по 30 больных в каждой). В первой группе (контрольная) проводилось 2 курса неoadьювантной ПХТ по схеме M-VAC. Во второй группе (исследуемая) – 2 курса неoadьювантной ПХТ по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии. Курсы ПХТ по схеме M-VAC включали введение метотрексата, доксорубицина, винбластин и цисплатина и проводились по стандартной методике.

Для внутривезикулярной иммунотерапии использовался препарат ронколейкин (инъекционная лекарственная форма рекомбинантного интерлейкина-2 человека), который вводился в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн ЕД два раза в сутки в течение пяти дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й день курса ПХТ). Время экспозиции после каждого введения – 3 ч. Количество инстилляций – 10 на курс.

Токсичность использованных режимов лечения была умеренной и в группах практически не отличалась, статистически значимых различий не было ($p > 0,05$). Местных реакций при внутривезикулярном введении ронколейкина не отмечено.

Непосредственный эффект терапии был значительно выше в исследуемой группе (Mann-Whitney U тест, $p = 0,017$) (таблица 7). В результате полученного эффекта у 24 (80,0±7,3%) больных в исследуемой и 16 (53,3±9,1%) в контрольной группе выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство ($p_{\chi^2} = 0,055$).

Таблица 7 – Непосредственный эффект лечения

Эффект	Контрольная группа абс.(%)	Исследуемая группа абс.(%)
Полная регрессия	8 (26,7±8,1)	16 (53,3±9,1)
Частичная регрессия	9 (30,0±8,3)	8 (26,7±8,1)
Стабилизация	6 (20,0±7,3)	4 (13,3±6,2)
Прогрессирование	7 (23,3±7,7)	2 (6,7±4,6)
ВСЕГО	30 (100)	30 (100)

Наибольший эффект химиотерапии отмечен у пациентов с опухолями, ограниченными мышечной стенкой мочевого пузыря (pT2a-в). Органосохраняющая операция выполнена у 79,5±6,1% (35 из 44) больных данной категории.

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, включенных в исследование, составила 60,1 ± 8,7%. Кумулятивный показатель выживаемости больных исследуемой группы (рисунок 7) был статистически значимо выше соответствующего показателя в контрольной группе ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,02$). При этом общая 5-летняя выживаемость в группах составила 81,4 ± 7,6 и 46,5 ± 12,5% соответственно. Медиана времени жизни в контрольной группе 40,1 месяца, а в исследуемой группе в настоящее время не достигнута (более 72 мес.).

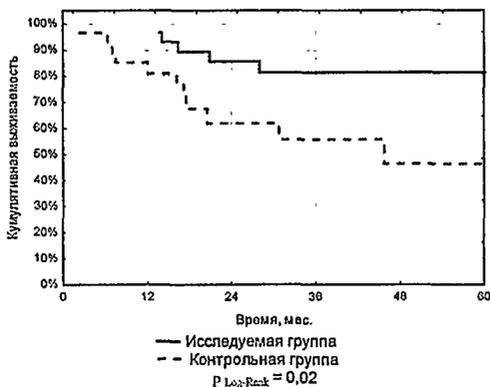


Рисунок 7 – Зависимость общей выживаемости больных от метода лечения

Таким образом, разработанный метод комплексного органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неоадьювантной ПХТ по схеме M-VAC и внутривезикулярной иммунотерапии ронколейкином эффективнее стандартной полихимиотерапии при одинаковой токсичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Выполнение радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря обеспечивает 5-летнюю выживаемость – $27,0 \pm 2,0\%$ (медиана времени жизни – 16,9 мес.). Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов данной категории являются: распространение опухоли за пределы мышечного слоя мочевого пузыря (pT3-4) и множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах (pN2), снижающие 5-летнюю выживаемость до $15,5 \pm 2,6\%$ и $6,9 \pm 3,4\%$ соответственно ($p < 0,001$) [1, 5, 20, 22, 26, 30, 31, 42, 50, 65, 71, 74, 76, 79].

2. Использование пластических операций (илеоцистопластика, континентный гетеротопический резервуар, операция Бриккера и ректосигмопластика Майнц-II) при отведении мочи после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря повышает общую 5-летнюю выживаемость больных с $16,9 \pm 2,0\%$ (после уретеросигмоанастомоза и уретерокутанеостомии) до $53,4 \pm 4,3\%$ ($p < 0,001$). При этом 5-летняя выживаемость больных с регионарными метастазами увеличивается с $7,7 \pm 3,7\%$ до $41,5 \pm 11,6\%$ ($p = 0,002$), что доказывает целесообразность выполнения у данной категории пациентов ортотопической реконструкции мочевого пузыря после радикальной операции [7, 13, 20, 22, 26, 31, 33, 34, 38, 42, 52, 60, 65, 71, 74, 76, 78].

3. Разработанный метод формирования гетеротопического континентного резервуара после цистэктомии позволяет избежать осложнений в отдаленном периоде и не требует использования сшивающих аппаратов и синтетического материала при формировании клапана. Универсальная форма резервуара дает возможность выбора в ходе операции ортотопического или гетеротопического отведения мочи [33, 42, 43, 68, 86].

4. Тазовая лимфодиссекция в ходе радикальной цистэктомии статистически значимо увеличивает частоту выявления регионарных метастазов по сравнению с обтураторной лимфаденэктомией с $17,8 \pm 2,6\%$ до $24,8 \pm 1,9\%$ ($p = 0,04$), а также повышает 5-летнюю выживаемость больных раком мочевого

пузыря с регионарными метастазами с 0,0% до $23,8 \pm 6,7\%$ ($p = 0,006$). Выполнение лимфодиссекции при единичном регионарном метастазе (pN1) позволяет добиться 5-летней выживаемости, сравнимой с выживаемостью пациентов с интактными лимфоузлами (pN0), $33,2 \pm 9,5\%$ и $31,7 \pm 2,5\%$ соответственно [5, 20, 22, 26, 31, 74, 76].

5. Разработанные методы внутривенной и внутриартериальной регионарной неoadьювантной полихимиотерапии по схеме M-VAC с превентивной гемосорбцией у больных инвазивным раком мочевого пузыря позволяют уменьшить токсичность лечения, провести неoadьювантную терапию в полном объеме у $71,7 \pm 6,6\%$ больных по сравнению с $42,6 \pm 7,2\%$ в контрольной группе ($p = 0,008$), увеличить частоту объективного эффекта лечения на 34% ($p < 0,001$), выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство у $84,8 \pm 5,6\%$ больных (в контрольной группе – $48,9 \pm 7,3\%$ ($p < 0,001$)) и повысить 5-летнюю выживаемость с $41,8 \pm 7,4\%$ до $60,9 \pm 7,2\%$ и 10-летнюю – с $25,5 \pm 6,6\%$ до $47,8 \pm 7,8\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,033$) [2, 3, 24, 25, 46, 80, 82, 83].

6. Непосредственный эффект внутриартериальной полихимиотерапии по схеме M-VAC выше, чем при внутривенном введении химиопрепаратов: полная и частичная регрессия опухоли получены у $81,9 \pm 8,4\%$ и $55,7 \pm 5,9\%$ больных соответственно ($p = 0,042$), что позволяет увеличить на 25% частоту выполнения органосохраняющих операций ($p = 0,019$) и общую 5-летнюю выживаемость с $47,7 \pm 6,0\%$ до $63,6 \pm 10,3\%$ ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,027$) [2, 3, 24, 80, 82, 83].

7. Разработанный метод комплексного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неoadьювантной полихимиотерапии по схеме M-VAC и внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином позволяет достичь полной регрессии опухоли у $53,3 \pm 9,1\%$ пациентов по сравнению с $26,7 \pm 8,1\%$ больных контрольной группы и уменьшить частоту прогрессирования процесса на 16,6% ($p = 0,017$). Повышение эффективности полихимиотерапии позволяет выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство у $80,0 \pm 7,3\%$ больных по сравнению с $53,3 \pm 9,1\%$ в контрольной группе ($p = 0,055$) [4, 8, 19, 21, 27, 28, 29, 41, 51, 53, 54, 58, 59, 64, 69, 81, 84].

8. Пятилетняя выживаемость больных при использовании неoadьювантной химиотерапии по схеме M-VAC с внутрипузырной иммунотерапией ронколейкином выше, чем при проведении стандартной полихимиотерапии ($81,4 \pm 7,6\%$ и $46,5 \pm 12,5\%$ соответственно; $p = 0,02$). При этом внутрипузырное введение ронколейкина не влияет на частоту и тяжесть токсических эф-

фектов полихимиотерапии и не вызывает местных реакций [8, 16, 19, 21, 27, 28, 29, 37, 41, 51, 58, 64, 69, 81, 84].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Радикальное хирургическое лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря.

1. Основным методом лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Возраст больных не должен определять показания к радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря, а пожилой возраст больного не может быть основанием в отказе от оперативного вмешательства. Операция должна включать удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и паравезикальной клетчаткой у мужчин – предстательной железой и семенных пузырьков с прилегающей жировой клетчаткой, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1–2 см проксимальной уретры; у женщин – матки с придатками и уретры с передней стенкой влагалища.

2. В ходе радикальной цистэктомии должна выполняться тазовая лимфодиссекция, включающая удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирающего нерва от бифуркации общей подвздошной артерии до запирающего отверстия с обеих сторон, при визуальных изменениях удаляются также лимфоузлы вокруг общей подвздошной артерии и из пресакральной зоны.

3. После радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря необходимо использовать современные методы отведения мочи (ортотопический и гетеротопический резервуары, операция Бриккера), позволяющие не только обеспечить удовлетворительное качество жизни, но и увеличить общую выживаемость больных. Ортотопическая реконструкция мочевого пузыря может использоваться у больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах, если операция им произведена радикально.

4. Разработанный метод формирования гетеротопического континентного резервуара рекомендуется при выборе метода отведения мочи после цистэктомии пациентам, которым противопоказана ортотопическая реконструкция мочевого пузыря [86].

Органосохраняющее лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря.

1. Органосохраняющее лечение показано больным высоко- и умереннодифференцированным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, ограниченным мышечным слоем (T2a-в) с максимальным размером опухоли до 5 см.

2. На первом этапе лечения этим больным выполняется циторедуктивная трансуретральная резекция мочевого пузыря в максимально возможном объеме с целью гистологической верификации процесса, определения инвазии мышечной стенки и уменьшения объема опухолевой массы. Затем производится лапароскопическая тазовая лимфодиссекция для определения состояния регионарных лимфатических узлов.

3. Проводятся 3–4 курса неоадьювантной ПХТ по схеме M-VAC с интервалом 1–2 недели. Непосредственный эффект внутриартериальной полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря выше, чем внутривенной, однако для ее проведения необходима селективная катетеризация внутренних подвздошных артерий [80, 82, 83].

4. Для улучшения переносимости полихимиотерапии может использоваться гемосорбция. Первый сеанс гемосорбции выполняется за день, а второй непосредственно перед началом химиотерапии. Гемокарбоперфузия по веновенозному типу проводится в течение 60 мин. Объем перфузии – 1,5–2,0 объема циркулирующей крови. Гепаринизация общая – 300 МЕ гепарина на 1 кг массы тела пациента [80, 82, 83].

5. Для усиления эффекта неоадьювантная полихимиотерапия может проводиться на фоне внутривезикулярной иммунотерапии интерлейкином-2. Препарат вводят в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения – 3 ч. Второе введение производят через 3 ч после первого. Количество инстилляций на курс одному больному составляет 10. Введение препарата производят 5 дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й дни курса ПХТ по схеме M-VAC) [81, 84].

6. Через 1 месяц после окончания ПХТ выполняется ТУР мочевого пузыря, в ходе которой резецируется место расположения опухоли и все измененные участки слизистой оболочки (даже в случае полной клинической регрессии). В случае полной морфологической регрессии в дальнейшем проводится динамическое наблюдение за больным. Если при гистологическом исследовании удаленного материала выявляется мышечно-инвазивный рак, то больному показано выполнение радикальной цистэктомии.

Список публикаций соискателя

Монографии

1 Онкоурология / А.С. Мавричев, С.А. Красный, С.Л. Поляков, Н.И. Доста, А.В. Строцкий, Р.С. Исмаил-заде. – Минск: БелЦНМИ, 2001. – 276 с.

Статьи в журналах, научных сборниках

2 Применение гемосорбции в комплексном лечении распространенного рака мочевого пузыря / О.Г. Суконко, А.С. Мавричев, П.С. Кушниренко, С.А. Красный, Д.К. Зубовский // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. ст. / НИИ онкологии и мед. радиологии; под ред. Е.А. Короткевича. – Минск, 1993. – С. 256 – 260.

3 Преодоление токсических эффектов полихимиотерапии с помощью превентивной гемосорбции при комбинированном лечении больных раком мочевого пузыря / О.В. Панов, А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, Д.К. Зубовский, А.В. Строцкий, С.А. Красный // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. ст. / НИИ онкологии и мед. радиологии; под ред. Е.А. Короткевича. – Минск, 1995. – С. 318 – 323.

4 Красный, С.А. Внутрипузырное введение ронколейкина при раке мочевого пузыря: первый опыт / С.А. Красный // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. ст. / НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова; под ред. Е.А. Короткевича. – Минск, 2000. – С. 207 – 213.

5 Современный подход к стадированию и лечению рака мочевого пузыря и предстательной железы / С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, А.Н. Волков, П.С. Кушниренко, А.В. Полуянчик, А.И. Ролевич, Е.М. Барабанов, А.В. Губар // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. ст. / НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова; под ред. Е.А. Короткевича. – Минск, 2000. – С. 195 – 207.

6 Красный, С.А. Внутриполостное ультразвуковое исследование в диагностике рака мочевого пузыря и предстательной железы / С.А. Красный, С.Л. Поляков // Новости лучевой диагностики. – 2001. – № 1-2. – С. 40 – 46.

7 Сравнительная оценка уретеросигмоанастомоза и ректосигмо-пластики (Майнц-II) после радикальной цистэктомии: непосредственные результаты / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.А. Мохорт, А.Н. Волков, Д.Е. Юшко, П.С. Кушниренко, А.А. Лысенко // Актуальные проблемы онкологии и

мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2001. – С. 162 – 172.

8 Красный, С.А. Ронколейкин (интерлейкин-2) в комплексном лечении инвазивного рака мочевого пузыря / С.А. Красный, С.Л. Поляков, Э.А. Жаврид // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2002. – С. 400 – 411.

9 Внутрипузырная электрохимиотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Г. Жуковец, А.И. Ролевич // Мед. панорама. – 2003. – № 4. – С. 25 – 27.

10 Торбашевич, Е.С. Использование аллель-специфической полимеразной цепной реакции для выявления мутаций гена p53 с целью ранней диагностики и мониторинга новообразований мочевого пузыря / Е.С. Торбашевич, С.А. Красный, С.П. Фещенко // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 70 – 72.

11 Изучение возможности лекарственного электрофореза полярных веществ в стенку мочевого пузыря в эксперименте *in vitro* / О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, А.Г. Жуковец, Е.И. Юневич, С.А. Красный, С.Л. Поляков // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2003. – С. 239 – 244.

12 Внутрипузырная химио- и иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря / С.А. Красный, С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, А.А. Мохорт // Мед. новости. – 2003. – № 2. – С. 12 – 18.

13 Илеоцистопластика после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Н. Волков, А.И. Ролевич, А.А. Мохорт // Здравоохранение. – 2004. – № 5. – С. 37 – 42.

14 Внутрипузырный электрофорез доксорубицина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец // Онкоурология. – 2005. – № 2. – С. 34 – 40.

15 Красный, С.А. Новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 35 – 41.

16 Эффективность тамсулозина (Омника) в предотвращении побочных эффектов внутрипузырной терапии рака мочевого пузыря / О.Г. Суконко, С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич // Рецепт. – 2005. – № 3. – С. 15 – 21.

17 К вопросу о механизме действия внутрипузырного электрофореза адриамицина / А.И. Ролевич, А.Г. Жуковец, О.Г. Суконко, С.А. Красный, Е.Н. Александрова // Мед. панорама. – 2006. – №2. – С. 79 – 81.

18 Красный, С.А. Влияние предоперационной крупнофракционной лучевой терапии перед трансуретральной резекцией на отдаленные результаты лечения рака мочевого пузыря и структуру послеоперационных осложнений / С.А. Красный, А.Н. Волков // Мед. новости. – 2006. – № 8. – С. 93 – 96.

19 Красный, С.А. Неoadьювантная полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином при инвазивном раке мочевого пузыря. Непосредственные результаты / С.А. Красный // Мед. панорама. – 2006. – № 2. – С. 49 – 52.

20 Красный, С.А. Отдаленные результаты радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря / С.А. Красный // Мед. панорама. – 2006. – № 2. – С. 54 – 58.

21 Красный, С.А. Эффективность неoadьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином / С.А. Красный // Рецепт. – 2006. – № 5. – С. 74 – 80.

22 Красный, С.А. Влияние объема лимфодиссекции в ходе радикальной цистэктомии на результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах / С.А. Красный // Мед. панорама. – 2006. – № 9. – С.43 – 46.

23 Активность супероксиддисмутазы и свободнорадикальное окисление липидов у больных поверхностным раком мочевого пузыря / Л.А. Державец, В.И. Прохорова, С.А. Красный, С.В. Лаппо, Т.П. Цырус, Н.В. Юревич // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцко-го. – Минск, 2006. – С. 82–88.

24 Красный, С.А. Применение гемосорбции для модификации эффектов неoadьювантной химиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря: непосредственные результаты / С.А. Красный, Р.М. Смолякова, Л.А. Державец // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ

«НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2006. – С. 473–483.

25 Красный, С.А. Роль неоадьювантной полихимиотерапии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Обзор литературы / С.А. Красный // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2006. – С. 287–300.

26 Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при раке мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.Н. Волков // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии: сб. науч. работ / ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова»; под ред. И.В. Залуцкого. – Минск, 2006. – С. 300–309.

27 Красный, С.А. Внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином (интерлейкин-2) в схеме комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования / С.А. Красный // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 20 – 25.

28 Красный, С.А. Органосохраняющее лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря / С.А. Красный // Онкоурология. – 2007. – № 2. – С. 34 – 41.

29 Красный, С.А. Отдаленные результаты неоадьювантной полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря / С.А. Красный // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2007. – № 1. – С. 63 – 68.

30 Красный, С.А. Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря / С.А. Красный // Онкоурология. – 2007. – № 1. – С. 69 – 75.

31 Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при раке мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.Н. Волков // Онкоурология. – 2007. – № 3. – С. 40 – 45.

32 Ролевич, А.И. Влияние различных факторов на непосредственные и отдаленные результаты внутрипузырной (электро-) химиотерапии / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный // Мед. панорама. – 2007. – № 2. – С.53 – 58.

Статьи в рецензируемых сборниках

33 Красный, С.А. Осложнения илеоцистопластики после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // Инфекции в урологии: сб. ст. / Под ред. А.С. Переверзева; Харьков. мед. акад. последипл. образ. врачей – Харьков, 2005. – С. 352 – 367.

34 Шишло, И.Ф. Интраабдоминальные осложнения в онкоурологии / И.Ф. Шишло, О.Г. Суконко, С.А. Красный // Инфекции в урологии: сб. ст. / Под ред. А.С. Переверзева; Харьков. мед. акад. последипл. образ. врачей – Харьков, 2005. – С. 367 – 374.

Материалы конференций, съездов, симпозиумов

35 Использование Nd-YAG лазера в лечении неинвазивных опухолей / С.А. Красный, А.С. Мавричев, Э.А. Жаврид, С.Л. Поляков // Новые технологии в клинической онкологии: материалы науч.-практ. конф., Минск, 23-24 июня 1998 г. – Минск, 1998. – С. 97 – 99.

36 Трансуретральная резекция в лечении рака мочевого пузыря / А.С. Мавричев, С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, И.И. Ровбуть, А.А. Лысенко, А.И. Ролевич // Новые технологии в клинической онкологии: материалы науч.-практ. конф., Минск, 23-24 июня 1998 г. – Минск, 1998. – С. 89 – 97.

37 Жаврид, Э.А. Применение ронколейкина (ИЛ-2) в онкологии. Первый опыт / Э.А. Жаврид, С.А. Красный, Н.В. Сачивко // Современная фармакотерапия: цитокины: материалы науч.-практ. конф., Минск, 29 февр. 2000 г. – Минск, 2000. – С. 48 – 61.

38 Красный, С.А. Осложнения илеоцистопластики после радикальной цистэктомии / С.А. Красный // Материалы III польск.-белорус. симп. урологов, Августов, 2-4 июня 2000 г. – Белосток, 2000. – С. 31 – 33.

39 Результаты лечения опухолей мочевого пузыря и факторы прогноза / С.А. Красный, А.А. Лысенко, И.И. Ровбуть, А.И. Ролевич, С.А. Иванников // Материалы III польск.-белорус. симп. урологов, Августов, 2-4 июня 2000 г. – Белосток, 2000. – С. 28 – 30.

40 Молекулярные методы оценки генетического риска и мониторинга некоторых соматических мутаций для семей, получивших дополнительное ионизирующее излучение / С.П. Фещенко, Н.В. Богданова, С.А. Красный, Е.С. Торбашевич, Г.И. Лазюк // Преодоление последствий катастрофы на Чернобыль-

ской АЭС: состояние и перспективы: сб. науч. тр. II Междунар. науч.-практ. конф. – Гомель, 2004. – С. 128 – 130.

41 Полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии ронколейкином при инвазивном раке мочевого пузыря / С.А. Красный, С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, Э.А. Жаврид // III съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда, Минск, 25-28 мая 2004 г.: в 2 ч. – Минск, 2004. – Ч. I. – С. 163 – 165.

42 Зависимость отдаленных результатов лечения больных раком мочевого пузыря от метода отведения мочи после радикальной цистэктомии / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.Н. Волков // Современные достижения онкоурологии: материалы XIV науч.-практ. конф. с международ. и межрегион. участием / Под ред. А.С. Переверзев; Харьков. мед. акад. последипл. образ. врачей. – Харьков: «Балдрук», 2006. – С. 173 – 181

43 Первый опыт применения нового метода формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Н. Волков // Достижения мед. науки 2006: материалы юбил. науч. сес., посвящ. 85-летию БГМУ/ Под ред. С.Л. Кабак [и др.]. – Минск: БГМУ, 2006. – С. 47 – 53.

44 Внутривезикулярная электрохимиотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, В.Ю. Василевич, А.А. Минич, А.А. Мохорт // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: избр. лекции и тез. докл., Баку, 28 сент. - 1 окт., 2006 г. / Под ред. Д.А. Алиева. – Баку: НЦО Минздрава Азерб. Респ., 2006. – С. 258 – 260.

Тезисы докладов

45 Трансуретральная резекция в лечении рака мочевого пузыря // Дистанционная и контактная литотрипсия, эндохирургические операции в урологии / А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, А.А. Лысенко, С.А. Красный, О.В. Панов // Тез. докл. Пленума Белорус. о-ва урологов, Минск, 22-23 сент. 1994 г. – Минск, 1994. – С. 57 – 58.

46 Полихимиотерапия по схеме M-VAC при инвазивном раке мочевого пузыря / А.С. Мавричев, С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Г. Жегалик // Материалы науч. тр. VI междунар. конгр. Урологов, Харьков, 23-24 апр. 1998 г. – Харьков, 1998. – С. 214 – 215.

47 Исследование конформации Fc-фрагмента IgG больных раком мочевого пузыря методом конкурентного ИФА на белке А / Е.И. Плюгачева, И.В. Ве-

ялкин, С.А. Красный, А.С. Мавричев // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3-4. – С. 107.

48 Результаты лечения поверхностного рака мочевого пузыря и факторы прогноза / А.С. Мавричев, С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.В. Строцкий, О.Г. Суконко, А.А. Лысенко, И.И. Ровбутъ, А.И. Ролевич // Экспериментальная онкология-2000: тез. II Съезда онкологов стран СНГ. – Киев, 2000. – Т. 22. – С. 1128.

49 Results of the superficial bladder cancer treatment and prognostic factors / O. Sukonko, S. Krasny, A. Rolevich, S. Polyakov // An update of Renal, Bladder, Prostate and Testicular Cancer: abstr. book, Rotterdam, Oct. 12-14 2000. – Rotterdam, 2000. – P. 122.

50 Воспалительные осложнения после радикальной цистэктомии / С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, А.А. Мохорт, Д.Е. Юшко, А.Н. Волков // Инфекция в урологии: тез. докл. V конф. Белорус. ассоц. урологов и IV ежегод. белорус.-польск. симп. урологов, Минск, 13-16 июня 2001 г. – Минск, 2001. – С. 77 – 78.

51 Красный, С.А. Внутрипузырная иммунотерапия ронколейкином (интерлейкин-2) на фоне системной полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря. Первый опыт / С.А. Красный // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ, Москва, 11-12 окт. 2001 г. – М., 2001. – С. 119 – 120.

52 Послеоперационные осложнения илеоцистопластики / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Н. Волков, А.В. Мохорт, П.С. Кушниренко, А.А. Лысенко, А.И. Ролевич // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ, Москва, 11-12 окт. 2001 г. – М., 2001. – С. 120 – 121.

53 Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия в стадировании рака предстательной железы и мочевого пузыря / С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Н. Волков, А.В. Полуянчик, А.И. Ролевич, А.А. Мохорт // Материалы X Рос. съезда урологов, Москва, 1-3 окт. 2002. – М., 2002. – С. 472 – 473.

54 Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия в стадировании рака простаты и мочевого пузыря (первый опыт) / С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, А.Н. Волков, А.В. Полуянчик, А.И. Ролевич // Материалы XII съезда хирургов Респ. Беларусь, Минск, 22-24 мая, 2002 г.: в 2 ч. – Минск, 2002. – Ч. I. – С. 326 – 327.

55 Иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря / А.А. Минич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.И. Ролевич // Актуальные вопросы урологии: тез. докл. VI Белорус.-польск. симп., Витебск, 10-11 окт. 2003 г. – Витебск, 2003. – С. 86 – 89.

56 Осложнения после трансуретральной резекции мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, А.А. Лысенко, А.Г. Жегалик, А.А. Мо-хорт, А.Н. Волков, В.Ю. Василевич // Актуальные вопросы урологии: тез. докл. VI Белорус.-польск. симп., Витебск, 10-11 окт. 2003 г. – Витебск, 2003. – С. 66 – 69.

57 Электрохимиотерапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец, А.А. Минич, Д.Е. Юшко // Актуальные вопросы урологии: тез. докл. VI Белорус.-польск. симп., Витебск, 10-11 окт. 2003 г. – Витебск, 2003. – С. 109 – 111.

58 M-VAC chemotherapy and intravesical IL-2 immunotherapy for invasive bladder cancer / S. Krasny, S. Polyakov, O. Sukonko, A. Rolevich, A. Minich // 3-rd Baltic Conf. of Urology, Vilnius, Oct. 17-18, 2003. – Vilnius, 2003. – P. 26 – 27.

59 Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия / С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Н. Волков, А.В. Полуянчик, А.И. Ролевич, А.А. Мо-хорт // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Обнинск, 2-3 окт. 2003 г. – Обнинск, 2003. – С. 124 – 125.

60 Осложнения после илеоцистопластики в раннем послеоперационном периоде / С.А. Красный, С.Л. Поляков, О.Г. Суконко, А.Н. Волков // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Обнинск, 2-3 окт. 2003 г. – Обнинск, 2003. – С. 81 – 82.

61 Фещенко, С.П. Мутации гена p53 при опухолях мочевого пузыря / С.П. Фещенко, С.А. Красный, Е.С. Торбашевич // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г.: в 2 ч. – Минск, 2004. – Ч. I. – С. 322 – 323.

62 Внутрипузырный электрофорез доксорубина у больных поверхностным раком мочевого пузыря / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.Г. Жуковец, А.Н. Волков, А.А. Минич, Д.Е. Юшко // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г.: в 2 ч. – Минск, 2004. – Ч. II. – С. 241.

63 Комбинированное лечение рака мочевого пузыря с использованием предоперационной крупнофракционной лучевой терапии и трансуретральной резекции / А.Н. Волков, О.Г. Суконко, С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.А. Мохорт // VII Polsk.-Bialorus. Simp. Urologiczne, V Lomzynskie Warsztaty Urodynamiczne, Lomza, 31.08. – 4.09.2004 г. – Lomza, 2004. – P. 10 – 11.

64 Красный, С.А. Неоадьювантная полихимиотерапия при инвазивном раке мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // VII Polsk.-Bialorus. Simp. Urologiczne, V Lomzynskie Warsztaty Urodynamiczne, Lomza, 31.08. – 4.09.2004 г. – Lomza, 2004. – P. 12 – 13.

65 Влияние метода отведения мочи после радикальной цистэктомии на отдаленные результаты лечения больных раком мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.Н. Волков, В.Ю. Василевич // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы VI Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 4-5 окт. 2005 г. / Рос. онкол. научн. центр им. Н.Н. Блохина. – М., 2005. – С. 53-54.

66 Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря / А.А. Минич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.И. Ролевич, А.А. Мохорт, В.Ю. Василевич // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы VI Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 4-5 окт. 2005 г. / Рос. онкол. научн. центр им. Н.Н. Блохина. – М., 2005. – С. 57 – 58.

67 Молекулярно-генетический анализ гена p53 при опухолях мочевого пузыря / С.Л. Фещенко, Е.А. Гацулова, С.А. Красный, С.О. Мясников // Достижения медицинской науки Беларуси: ежегодник / Респ. науч. мед. б-ка ; гл. ред. И. Е. Гурманчук. – Минск: ГУ РНМБ, 2005. – Вып. X. – С. 78 – 79.

68 Красный, С.А. Оригинальная методика формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков // Рецпт. – 2005. – С. 88 – 89.

69 Красный, С.А. Внутрипузырная иммунотерапия ронколейкином (интерлейкин-2) на фоне системной полихимиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря. Первый опыт / С.А. Красный // Ронколейкин в онкологической практике: сб. ст. – СПб.: «Альтернативная полиграфия», 2005. – С. 51.

70 Внутрипузырный электрофорез доксорубина при поверхностном раке мочевого пузыря / А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец // Рецпт. – 2005. – С. 85 – 86.

71 Влияние метода отведения мочи после радикальной цистэктомии (РЦ) на отдаленные результаты лечения больных раком мочевого пузыря (РМП) / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.Н. Волков, А.И. Ролевич, В.Ю. Василевич // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: избр. лекции и тез. докл., Баку, 28 сент. - 1 окт., 2006 г. / Под ред. Д.А. Алиева. – Баку: НЦО Минздрава Азерб. Респ., 2006. – С. 207.

72 Внутрипузырная иммунотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря (ПРМП) / А.А. Минич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, В.Ю. Василевич, А.А. Мохорт / IV съезд онкологов и радиологов СНГ: избр. лекции и тез. докл., Баку, 28 сент. - 1 окт., 2006 г. / Под ред. Д.А. Алиева. – Баку: НЦО Минздрава Азерб. Респ., 2006. – С. 209.

73 Диагностика рака мочевого пузыря на основе показателей биохимического тестирования крови / Л.А. Державец, В.И. Прохорова, А.А. Машевский, С.В. Лаппо, С.А. Красный, М.С. Абрамович // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: избр. лекции и тез. докл., Баку, 28 сент. - 1 окт., 2006 г. / Под ред. Д.А. Алиева. – Баку: НЦО Минздрава Азерб. Респ., 2006. – С. 204.

74 Современные методы хирургического лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич // Проблемы хирургии в современных условиях: материалы XIII съезда хирургов Респ. Беларусь, Гомель, 28-29 сент. 2006 г.: в 2 т. / Сост. А.Н. Лызи-ков [и др.]. – Гомель: Гомельс. гос. мед. ун-т, 2006. – Т. 2. – С. 223.

75 Diagnostics of invasive urinary bladder cancer using laboratory values / L. Derzhavets, V. Prokhorova, S. Krasny, S. Lappo / 8-th Baltic Congr. of Laboratory Medicine, Vilnius, Lithuania, May 18-20, 2006. – Vilnius, 2006. – № 1. – P. 20.

76 Результаты хирургического лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря / С.А. Красный, О.Г. Суконко, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич, А.Н. Волков // Материалы I Конгр. Рос. о-ва онкоурологов, Москва, 4-5 окт. 2006 г. – М., 2006. – С. 92 – 93.

77 Комплексные лабораторные подходы к диагностике рака мочевого пузыря / Л.А. Державец, В.И. Прохорова, С.А. Красный, С.В. Лаппо // Материалы XI з'їзду онкологів України, Судак, АР Крим, 29 трав. - 02 черв. 2006 р. – Судак, 2006. – С. 208.

78 Modified Hautmann neobladder with a two Chimney-type ureteroileal implantation technique: significant decrease of upper urinary tract complications / O.

Sukonko, S. Krasny, S. Polyakov, A. Rolevich, C. Ohlmann, A. Heidenreich // Eur. Urol. Suppl. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 219.

79 Radical cystectomy in the elderly – feasible, but strenuous for the patient / S. Polyakov, S. Krasny, O. Sukonko, A. Rolevich, A. Volkov, C. Ohlmann, A. Heidenreich // Eur. Urol. Suppl. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 218.

Методические рекомендации

80 Лечение инвазивных форм рака мочевого пузыря с использованием гемосорбции и регионарной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме M-VAC: метод. рекомендации / А.С. Мавричев, С.А. Красный, О.Г. Суконко, Д.К. Зубовский, В.С. Дударев. – Минск, 1997. – 9 с.

Инструкции по применению

81 Полихимиотерапия по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии Ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря: инструкция по применению / Э.А. Жаврид, О.Г. Суконко, С.А. Красный, С.Л. Поляков. – № 89-0905 от 02.03.2006 г. – Минск, 2006. – 7 с.

Патенты

82 Способ лечения инвазивного и метастатического рака мочевого пузыря: пат. 4624 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/122, А 61К 31/194, А 61К 31/282, А 61К 31/395, А 61М 1/34, А 61М 5/36 / С.А. Красный, А.С. Мавричев, О.Г. Суконко, Э.А. Жаврид, Д.К. Зубовский, С.Л. Поляков, П.С. Кушниренко, А.Г. Жегалик; заяв. ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова». – № а 970717; заявл. 22.12.97; опубл. 02.04.02 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2002. – №. 3 – С. 100.

83 Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря: пат. 4625 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 31/122, А 61К 31/194, А 61К 31/282, А 61К 31/395, А 61М 1/34, А 61М 5/36 / С.А. Красный, А.С. Мавричев, Е.А. Короткевич, О.Г. Суконко, Э.А. Жаврид, Д.К. Зубовский, В.С. Дударев, С.Л. Поляков; заяв. ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова». – № а 970716; заявл. 22.12.97; опубл. 02.04.02 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2002. – №. 3 – С. 100.

84 Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря: пат. 9177 Респ. Беларусь, МПК7 А 61К 38/20, А 61Р 35/00 / С.А. Красный; заяв. ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова». – № а 200010369; заявл.

18.04.01; опубл. 30.12.02 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – №. 2 – С. 56.

85 Способ лечения поверхностного рака мочевого пузыря: пат. 9000 Респ. Беларусь, МПК7 А 61N 1/20, А 61К 31/65, А 61Р 35/00 / О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец, С.Л. Поляков, А.И. Ролевич; заяв. ГУ «НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова». – № а 20030654; заявл. 26.06.03; опубл. 30.12.04 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2007. – №. 1 – С. 58.

86 Способ формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии / С.А. Красный, И.В. Залуцкий, О.Г. Суконко, В.В. Жарков, В.Т. Малькевич (приоритетная справка № 200040763 от 12.08.2004г.). Патентная экспертиза 28.01.05 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2006. – №. 1 – С. 6.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'С.А. Красный', written in a cursive style.

РЭЗІЮМЭ

Красны Сяргей Анатольевіч

Лячэнне хворых на інвазіўны рак мачавога пузыра

Ключавыя словы: інвазіўны рак мачавога пузыра, радыкальная цыстэктамія, метады адвядзення мачы, лімфадысэкцыя, неаад'ювантная поліхіміятэрапія і хіміяімунацэлія, гемасорбцыя.

Мэта даследавання: узняць эфектыўнасць лячэння хворых на інвазіўны рак мачавога пузыра шляхам удасканалення падыходаў да радыкальнага хірургічнага ўмяшання, а таксама распрацоўкі і ўжывання новых метадаў комплекснага ворганазберагальнага лячэння з выкарыстаннем неаад'ювантнай хімія- і хіміяімунацэлія.

Матэрыял і метады даследавання: вывучаны дадзеныя аб 721 хворым, якім выканана радыкальная цыстэктамія з нагоды рака мачавога пузыра, а таксама дадзеныя аб 153 хворых, якім праведзена комплекснае лячэнне з выкарыстаннем неаад'ювантнай поліхіміятэрапія. Улічваліся непасрэдныя вынікі (частата й структура пасляаперацыйных ускладненняў, пасляаперацыйная лятальнасць, пабочныя эфекты й непасрэдны эфект хіміятэрапія) і аддаленыя вынікі лячэння (выжывальнасць хворых, медыяна тэрміну жыцця, безрэцыдзіўная выжывальнасць).

Атрыманыя вынікі і іх навіна: Распрацаваны новыя метады неаад'ювантнай хімія- і хіміяімунацэлія пры інвазіўным раку мачавога пузыра, гэтаксама як і новы метады фармавання гетэратэпічнага кантынента рэзэрвуара пасля цыстэктамія. Даведзена, што ўжыванне пластычных аперацый пры адвядзенні мачы пасля радыкальнай цыстэктамія і пашырэнне аб'ёму лімфадысэкцыя ад абтураторнай лімфадэнектамія да тазавай лімфадысэкцыя дазваляе ўзняць агульную 5-ці гадовую выжывальнасць хворых. Выкарыстанне гемасорбцыя памяншае таксічнасць і паляпшае вынікі неаад'ювантнай поліхіміятэрапія. Ужыванне неаад'ювантнай поліхіміятэрапія на фоне ўнутрыпузырнай імунацэлія ронкалейкінам павялічвае эфектыўнасць лячэння хворых на інвазіўны рак мачавога пузыра.

Ступень ужывання: Матэрыялы дысертацыйнай працы ўкаранены ў ДУ НДІАМР ім. М.М.Аляксандрава, у анкалагічных дыспансэрах Рэспублікі Беларусь, Клініцы уралогія Кёльнскага універсітэту, 2-м дзіцячым клінічным шпіталю г. Мінска, выкарыстоўваюцца ў лекцыйных курсах: кафедры анкалогія і ўралогія ДУА БелМАПА, кафедры ўралогія, анестэзіялогія ды рэаніматалогія БДМУ.

Галіна выкарыстання: анкалогія, уралогія, сістэма вышэйшай адукацыя.

РЕЗЮМЕ

Красный Сергей Анатольевич

Лечение больных инвазивным раком мочевого пузыря

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, методы отведения мочи, лимфодиссекция, неoadъювантная полихимиотерапия и химиоиммунотерапия, гемосорбция.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря путем совершенствования подходов к радикальному хирургическому вмешательству, а также разработки и применения новых методов комплексного органосохраняющего лечения с использованием неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапии.

Материал и методы исследования: изучены данные о 721 больном, которым произведена радикальная цистэктомия по поводу рака мочевого пузыря, а также данные о 153 больных, которым проведено комплексное лечение с использованием неoadъювантной полихимиотерапии. Оценивались непосредственные результаты (частота и структура послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, побочные эффекты и непосредственный эффект химиотерапии) и отдаленные результаты лечения (выживаемость больных, медиана времени жизни, безрецидивная выживаемость).

Полученные результаты и их новизна: Разработаны новые методы неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря, а также новый метод формирования гетеротопического континентного резервуара после цистэктомии. Доказано, что применение пластических операций при отведении мочи после радикальной цистэктомии и расширение объема лимфодиссекции от обтураторной лимфаденэктомии до тазовой лимфодиссекции позволяет повысить общую 5-летнюю выживаемость больных. Использование гемосорбции уменьшает токсичность и улучшает результаты неoadъювантной полихимиотерапии. Проведение неoadъювантной полихимиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином увеличивает эффективность лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря.

Степень использования: Материалы диссертационной работы внедрены в ГУ НИИОМР им. Н.Н.Александрова, в онкологических диспансерах Республики Беларусь, Клинике урологии Кельнского университета, 2-й детской клинической больнице г. Минска, используются в лекционных курсах: кафедры онкологии и кафедры урологии ГУО БелМАПО, кафедры урологии, анестезиологии и реаниматологии БГМУ.

Область применения: онкология, урология, система высшего образования.

Summary
Krasny Sergei Anatolievich
Treatment of patients with invasive urinary bladder cancer

Key words: invasive urinary bladder cancer, radical cystectomy, urinary diversion, lymph node dissection, neoadjuvant multidrug chemotherapy, chemoimmunotherapy, hemosorption.

Objective: to enhance treatment efficacy for invasive bladder cancer by improving approaches to radical surgery and developing new bladder-sparing treatment modalities with neoadjuvant chemo- and chemoimmunotherapy.

Materials and methods: The data of 721 patients subjected to radical cystectomy for bladder cancer and of 153 patients administered multimodality treatment with neoadjuvant multidrug chemotherapy were analysed. We evaluated immediate (post-operative complication and mortality rates, adverse events, immediate chemotherapy effect) and long-term results (overall survival, median survival, recurrence-free survival).

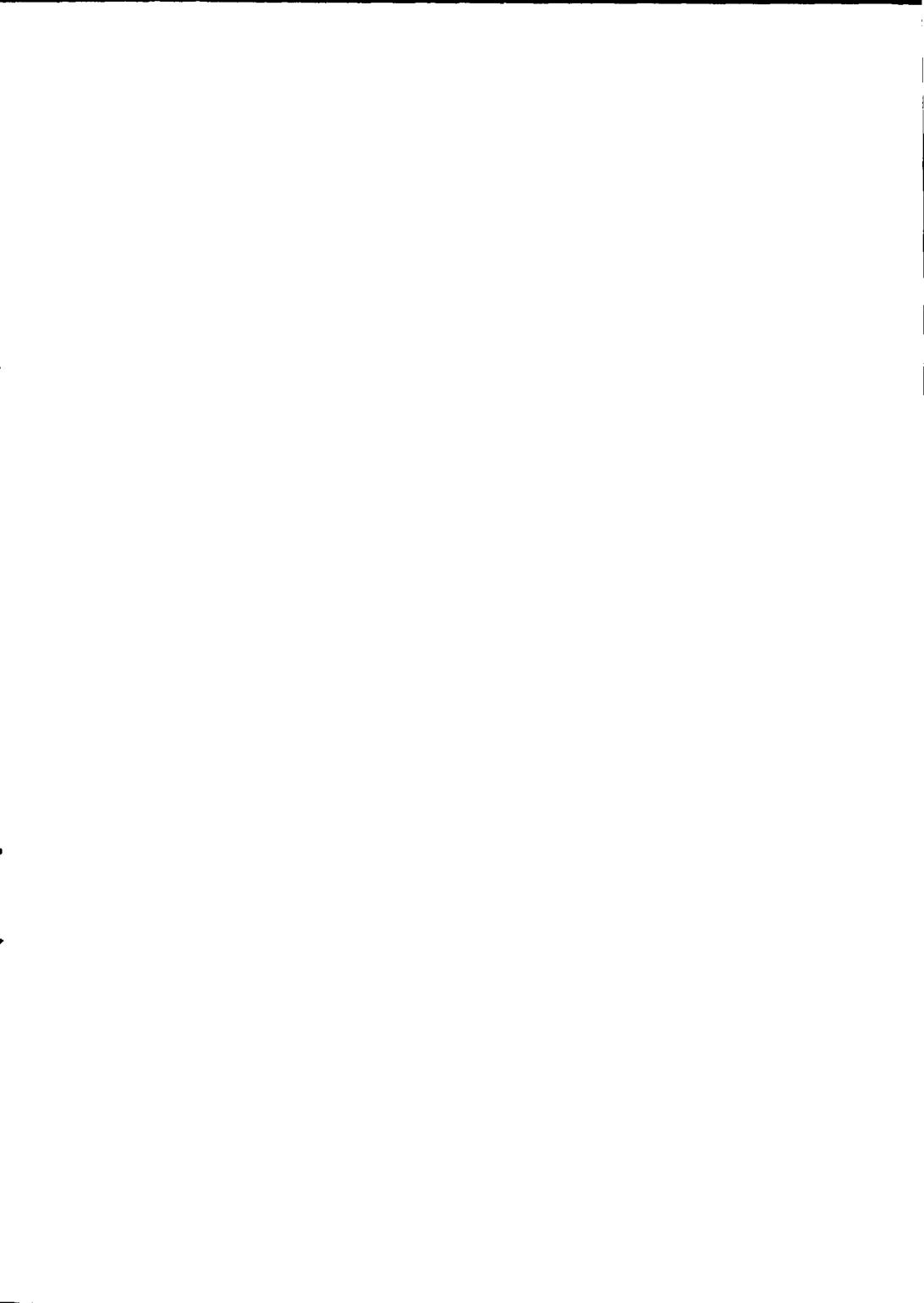
Results and their novelty: We have developed novel methods of neoadjuvant chemo- and chemoimmunotherapy for invasive bladder cancer and a novel technique of continent heterotopic pouch formation after cystectomy. Reconstructive operations for urine diversion after radical cystectomy and extension of pelvic lymph node dissection from obturative lymphadenectomy to pelvic lymph node dissection were demonstrated to increase overall 5-year survival. Hemosorption reduces toxicity and improves the results of neoadjuvant multidrug chemotherapy. Administration of neoadjuvant chemotherapy in the setting of intravesical Roncoleukin immunotherapy enhances the efficacy of invasive bladder cancer management.

Level of application: The dissertation results have been introduced at N. N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, at oncological dispensaries of Belarus, Urological Clinic of Cologne University, 2nd Minsk Children's Hospital, in the lecture courses of Urology and Oncology Chairs of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Training, Urology, Anesthesiology and Resuscitation Chair of Belarusian State Medical University.

Field of application: oncology, urology, higher school education.

Подписано в печать 05.07.2007.
Формат 60x84/16. бумага офсетная. Гарнитура Times.
Печать ризография. Усл. печ. л. 2,3. Тираж 100. Заказ № 1182.

Отпечатано с оригинал-макета заказчика
в типографии РУП «Минсктиппроект»
ЛП №:02330/0131685 от 29.03.2004 г.
220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 13/61



РНБ Русский фонд

2007-4

16364