

Павлов В.Н.¹, Измайлов А.А.¹, Измайлова С.М.¹, Кутлияров Л.М.², Галимзянов В.З.¹, Казихируров А.А.¹, Алексеев А.В.³, Загитов А.Р.³, Урманцев М.Ф.¹, Кондратенко Я.В.¹, Кудряшов В.В.¹

Анализ результатов радикальных цистэктомий при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

1-Кафедра урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа, Республика Башкортостан, 2- Клиника ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа, Республика Башкортостан, 3-Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа, Республика Башкортостан

Pavlov V.N., Izmailov A.A., Izmailova S.M., Kutliyarov L.M., Alekseev A.V., Zagitov A.R., Urmantsev M.F., Kondratenko Y.V., Kudryashov V.V.

An analysis of radical cystectomy results in cases of muscle-invasive urinary bladder cancer

Резюме

Цель: Оценка результатов хирургического лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Материалы и методы: Анализ результатов лечения 296 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которым выполнена радикальная цистэктомия с вариантом кишечной пластики.

Результаты: Применение разработанной тактики лечения, позволило снизить количество послеоперационных осложнений.

Заключение: Результаты работы позволили улучшить результаты лечения больных раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, илеоцистопластика, послеоперационные осложнения.

Summary

Aim: to analyze the results of the surgical treatment of patients with muscle-invasive urinary bladder cancer.

Materials and methods: Analysis of the treatment results of 296 patients with muscle-invasive urinary bladder cancer who have had the radical cystectomy with intestineplasty variant. Results: The implementation of a developed therapeutic approach have allowed to reduce the number of cases of post-surgery complications.

Conclusion: The results of work have allowed to improve treatment results of patients with urinary bladder cancer.

Keywords: urinary bladder cancer, radical cystectomy, post-surgery complications.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 40-50% от числа всех урологических новообразований. За последние годы отмечена явная тенденция к увеличению его частоты во всем мире, особенно в промышленно развитых странах [1,2,3]. При этом частота мышечно-инвазивных форм рака, при котором радикальная цистэктомия является «золотым стандартом» лечения, составляет до 25% всех форм заболевания [4,5,6].

Результаты оперативного лечения, прежде всего, зависят от стадии заболевания, от мастерства хирурга и послеоперационного ведения пациента. Актуальной проблемой современной онкоурологии является совершенствование методов оперативного лечения и послеоперационного ведения пациентов подвергшихся радикальной цистэктомии [7,8].

Общепризнано, что наличие лимфогенного метастазирования значительно ухудшает прогноз заболевания, а существующие методы оценки риска лимфогенного метастазирования не имеют достаточной достоверности [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Не прекращаются дискуссии об объеме проведения лимфаденэктомии [9, 12]. Исследователи всего мира ведут поиск дополнительных маркеров прогноза риска лимфогенного метастазирования при раке мочевого пузыря [5].

Материалы и методы

В основе нашей работы лежит анализ результатов лечения 296 пациентов с мышечно-инвазивным РМП за период с 2001 по 2011 гг. на клинических базах кафедры урологии Башкирского государственного медицинского университета. Возраст больных составил от 38 до 80

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту (n=296)

Пол	Основная группа		Группа сравнения		Всего	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Возраст	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
31-40	5 (1,7)	-	4 (1,4)	-	9 (3,0)	-
41-50	14 (4,7)	1 (0,3)	15 (5,0)	7 (2,4)	29 (9,8)	8 (2,7)
51-60	38 (12,8)	3 (1,0)	24 (8,1)	8 (2,7)	62 (21,0)	11 (3,7)
61-70	83 (28,0)	7 (2,4)	51 (17,2)	12 (4,1)	134 (45,3)	19 (6,4)
71-80	17 (5,8)	2 (0,7)	5 (1,7)	-	22 (7,4)	2 (0,7)
Всего	157(53,0)	13(4,4)	99(33,4)	27 (9,2)	256 (86,5)	40 (13,5)

Таблица 2. Распределение больных основной группы и группы сравнения по критерию Т (n=296)

Критерий Т	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Рак мочевого пузыря Т1	1	0,6	-	-
Рак мочевого пузыря Т2	64	37,6	56	44,4
Рак мочевого пузыря Т3	76	44,7	46	36,5
Рак мочевого пузыря Т4	29	24,1	24	19,1
Всего	170	100	126	100

Таблица 3. Структура оперативных вмешательств у больных группы сравнения и основной группы

Вид операции	Основная группа		Группа сравнения		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Илеостопластика по Studer	102	60	86	68,3	188	63,5
Формирование кишечной стомы по Bricker	68	40	40	31,7	108	36,5
Всего	170	100	126	100	296	100

лет (средний возраст $60 \pm 1,5$ года), из них мужчин было 256(86,5%), женщин - 40 (13,5%)

В основную группу вошло 170 пациентов, прооперированных в 2007 – 2011 гг. с использованием модифицированной хирургической техники и послеоперационного ведения. Контрольную группу, или группу сравнения составили 126 больных, оперированных в 2002 – 2006 гг. с использованием традиционных методов оперативного лечения, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения. Распределение больных по возрасту и полу в этих группах представлено в таблице 1.

Распределение пациентов по критерию Т представлено в таблице 2.

Основными методами деривации мочи были формирование ортотопического мочевого пузыря по Штудеру или илеокондиту Бриккера. Структура оперативных вмешательств выполненных у больных группы сравнения и в основной группе представлена в таблице 3.

С целью выявить дополнительные критерии лимфогенного метастазирования мы разделили пациентов основной группы на 2 подгруппы. 1 подгруппа (n=60) с наличием лимфогенных метастазов, 2я подгруппа (n=110) без лимфогенных метастазов. У всех пациентов провели анализ образцов ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Мы изучили полиморфные локусы генов цитохромов P450: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (T-2464delT), (номенклатура аллелей

приведена согласно данным, приведенным на сайте [www.imm.ki.se/CYPalleles/Human Cytochrome P-450 \(CYP\) genes: a web page for the nomenclature of alleles](http://www.imm.ki.se/CYPalleles/Human%20Cytochrome%20P-450%20(CYP)genes%3A%20a%20web%20page%20for%20the%20nomenclature%20of%20alleles), созданным 9-Sep-2008); глутатион S-трансферазы GSTM1 (del) и GSTP1 (A313G); репарации ДНК: XRCC1 (G28152A)

Статистическая обработка цифровых данных проводилась при помощи программы «STATISTICA 6,0». Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Определяли показатели отношения рисков, соответствующих 95% доверительных интервалов (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 188 случаях был сформирован ортотопический мочевой пузырь по методу Штудера (Studer U.), в 108 случаях – илеоконduit по Брикеру. Наиболее удобным является нижнесрединный разрез, который у тучных больных проводился несколько выше пупка. Выполнялась тазовая лимфаденэктомия с каждой стороны. Препарат удаляли единым блоком: мочевой пузырь+простата+семенные пузырьки. Все удаляемые ткани направлялись на патоморфологическое исследование. Лимфатические узлы, подозрительные на метастазы, подвергали срочному гистологическому исследованию.

С увеличением количества проведенных оператив-

Таблица 4. Сравнительный анализ длительности операции, объема кровопотери, реанимационных койко-дней при радикальной цистэктомии

Характеристика	Вид операции	Основная группа	Группа сравнения
Длительность (мин.)	Штуцер	166±15	210±20
	Брикер	159±17	195±23
Объем кровопотери (мл.)	Штуцер	560±30	657±50
	Брикер	626±30	685±80
Дней в реанимации	Штуцер	5,8	7,0
	Брикер	5,4	6,8

Таблица 5. Длительность лимфорен

Характеристика	Вид операции	Электрохирургическая коагуляция (n=219)	Механическое лигирование (n=77)
Лимфорен, дней	Штуцер	8,3	8,5
	Брикер	9,6	9,4

ных вмешательств, несомненно, совершенствовалась и хирургическая техника, что отразилось на длительности операции, наркоза, объеме кровопотери, количестве ранних послеоперационных осложнений. В таблице 4 представлены данные по объему кровопотери, длительности операции и количеству реанимационных койко-дней у пациентов основной и контрольной групп.

С целью профилактики раневых осложнений мы модифицировали хирургическую технику закрытия раневого дефекта и проводили оперативные вмешательства по этой технике с 2007 года (основная группа).

Суть методики сводится к следующему: поскольку при удалении мочевого пузыря удаляется урахус и прилежащая к нему брюшина, то практически весь брюшинный покров передней брюшной стенки, ограниченный *Plca umbilicalis medialis*, удаляется. Поэтому при ушивании раны использовать брюшину невозможно и в швы захватываются апоневроз и *Musculus rectus abdominis*. При этом швы проводятся непрерывно, без захлеста. С целью обеспечения полноценного сопоставления краев раны с возможностью меньшего давления швов в области проведения лигатур мы применяем непрерывный однорядный шов двойной викриловой нитью. Швы проводим через апоневроз и мышцу до их сближения.

В обязательном порядке в раннем послеоперационном периоде мы используем два 2-просветных дренажа установленные в малом тазу через контрапертуры в подвздошных областях и постоянную вакуум-аспирацию в течение 3-5 суток после операции.

Для послеоперационного дренирования мы применяем воздушную аспирацию. Методика состоит в дренировании воздушным потоком с помощью двухканальных трубок, каждая из которых снабжена несколькими отверстиями. Между каналами сохраняется просвет, внутреннюю трубку дренажа подсоединяем к вакуумной системе. Отрицательное давление в ней ведет к засасыванию воздуха из атмосферы в пространстве между обеими трубками, далее поток устремляется по отверстиям во внутреннем канале в отстойник. Струя увлекает за собой жидкость, поступающую в систему через отверстие наружного канала. Извлечение инфицированной жидкости

по существу соответствует лечению перитонита практически всегда имеющего место при таких обширных операциях, как радикальная цистэктомия с вариантами кишечной пластики.

Активная воздушная аспирация после операции нами применяется в течение 3-5 суток. Использование такого способа дренирования позволило нам практически исключить мочевые затеки с последующим развитием мочевых перитонитов или же мочевой флегмоны.

Опыт нашей клиники свидетельствует о том, что после операции по поводу рака мочевого пузыря в ближайшем послеоперационном периоде у больных, перенесших лимфаденэктомию, может наблюдаться лимфорен на протяжении 5-12 суток (Таблица 5). Обычно она незначительна и не осложняет репаративные процессы в ране. Мы не видели различий в длительности лимфорен у пациентов с использованием электрохирургических методов коагуляции при лимфодиссекции и механического лигирования лимфатических сосудов. В литературе также описаны случаи формирования лимфоцеле, в том числе требующие оперативного лечения. Мы наблюдали клинически значимое лимфоцеле у одного пациента, что потребовало пункционной ликвидации под ультразвуковым контролем.

Более длительную лимфорен у пациентов с формированием илеокоондита Бриккера, мы объясняем тем, что этим пациентам, как правило, производим расширенную лимфодиссекцию.

Осложнения после замещения мочевых путей зависят от совокупности разных факторов – методики операции, течения основного заболевания, возраста больного и сроков наблюдения. Из ранних послеоперационных осложнений мы наблюдали несостоятельность уретеро-неоцистоанастомоза, динамическую кишечную непроходимость, несостоятельность кишечного анастомоза, эвентрацию, инфекции верхних мочевых путей, нагноение послеоперационной раны.

Гистологически подтвержденное метастатическое поражение лимфатических узлов среди 296 больных раком мочевого пузыря, которым за период с 2001 по 2011 год в нашей клинике выполнена радикальная операция,

подтверждено у 87 (29,4%) пациентов. Анализируя данные морфологического исследования удаленных лимфоузлов, мы попытались определить зависимость частоты лимфогенного метастазирования от стадии рака (pT) (таблица 7,8)

Важно отметить, что с увеличением стадии рака (pT) мочевого пузыря увеличивается частота подтвержденного лимфогенного метастазирования.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTP1, XRCC1 у больных ИРМП представлены в таблице (таблица 9).

Сравнительный анализ у больных ИРМП с наличием лимфогенных метастазов и без них, выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов ($\chi^2=10,47$, $p=0,01$) и аллелей ($\chi^2=10,44$, $p=0,01$) маркера A2454G гена CYP1A1 между этими группами больных (табл. 9). Частота аллеля *2C у больных с лимфогенным метастазированием РМП увеличивалась (33,3%), по сравнению с выборкой больных без лимфогенного метастазирования РМП (17,3%), а аллель *1A чаще выявлялась у больных без лимфогенного метастазирования (82,7% против 66,7% у больных с лимфогенным метастазированием РМП). Нами отмечена тенденция к увеличению частоты генотипа *1A*2C у больных с лимфогенным метастазированием РМП (46,7%), по сравнению с больными без такового (25,5%) ($\chi^2=6,78$, $p=0,01$). У больных без лимфогенного метастазирования чаще выявлялся генотип *1A*1A (70,0%), чем у больных с лимфогенным метастазированием (43,3%) ($\chi^2=10,47$, $p=0,01$).

Сравнительный анализ полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2 установил статистически достоверные различия между группами больных ИРМП по распределению частот генотипов ($\chi^2=13,41$, $p=0,01$) и аллелей ($\chi^2=25,22$, $p=0,01$) (табл. 9). Частота генотипа *1D*1D у больных с лимфогенным метастазированием (33,3%) оказалась выше по сравнению с больными без лимфогенного метастазирования (8,2%) ($\chi^2=15,63$, $p=0,01$). В свою очередь частота генотипа *1A*1A (57,3%) была больше у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с больными с лимфогенным метастазированием ИРМП (26,7%) ($\chi^2=13,42$, $p=0,01$). Оказалось, что аллель *1D повышает риск развития лимфогенного метастазирования у больных ИРМП (OR=3,35, 95% CI 2,04-5,51).

При сравнительном анализе между подгруппами больных ИРМП установлены статистически значимые различия по распределению частот генотипов ($\chi^2=5,02$, $p=0,03$) и аллелей ($\chi^2=8,66$, $p=0,01$) полиморфного локуса A313G гена GSTP1 (таблица 9). Частота аллеля G у больных с лимфогенным метастазированием оказалась выше (46,7%) по сравнению с больными без такового (30,0%). В свою очередь частота аллеля A (70,0%) увеличивалась у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с пациентами с лимфогенным метастазированием ИРМП (53,3%). Частота генотипа AA была выше у больных без лимфогенного метастазирования ИРМП по сравнению с больными с таковым (47,3% и 28,3%, соответственно; $\chi^2=5,02$, $p=0,03$).

Анализ полиморфного локуса G28152A гена XRCC1 у пациентов ИРМП с учетом лимфогенного метастазирования представлен в таблице 9. Установлены статистически значимые различия между группами в распределении частот генотипов ($\chi^2=12,50$, $p=0,01$) и аллелей ($\chi^2=9,17$, $p=0,01$). Аллель A маркера G28152A данного гена в группе больных ИРМП с лимфогенным метастазированием встречался достоверно чаще (59,2%), тогда как у больных без такового его частота составила 41,4% ($p=0,01$). Частота встречаемости гомозиготного генотипа AA оказалась выше у больных без лимфогенного метастазирования 40,9% по сравнению с таковой в подгруппе с лимфогенным метастазированием – 13,3% ($p=0,01$). В тоже время, частота генотипа GA была выше у больных без лимфогенного метастазирования ИРМП по сравнению с таковой (55,0% и 35,5%, соответственно; $\chi^2=5,30$, $p=0,02$).

При ушивании хирургической раны мы рекомендуем использовать двойную викриловую лигатуру с одной иглой, которую необходимо захлестнуть у верхнего края раны, и затем выполнить шов с захватом апоневроза и мышц в зоне до 1,5 см от края раны.

В раннем послеоперационном периоде после комбинированных операций на органах брюшной полости и малого таза мы рекомендуем длительное вакуум-дренирование брюшной полости на срок до 3–5 суток при создании отрицательного давления 0,05 атм. Это позволяет избежать мочевых затеков и уменьшить выраженность реакции париетальной и висцеральной брюшины на операционную травму.

По нашим данным, длительность послеоперационной лимфорей не зависит от способа лигирования лимфатических сосудов.

Дискутабельным остается вопрос об объеме необходимой лимфодиссекции при радикальной цистэктомии. Расширенная лимфодиссекция показана только при поражении лимфатических узлов, так как она увеличивает время операции, длительность наркоза, объем и длительность послеоперационной лимфорей что, конечно же, делает радикальную цистэктомию травматичнее. К сожалению методы предоперационной диагностики не всегда позволяют достоверно предположить отсутствие или наличие лимфогенного метастазирования. Такие маркеры, как аллель *2C (OR=2,89, 95% CI 1,36-6,19) и генотип *1A*2C (OR=2,63, 95% CI 1,04-6,73) полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1; аллель *1D (OR=2,88, 95% CI 1,54-5,41) и генотип *1D*1D (OR=3,17, 95% CI 1,05-9,95) полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2; аллель G (OR=2,09, 95% CI 1,12-3,90) полиморфного локуса A313G гена GSTP1; аллель A (OR=1,82, 95% CI 1,01-3,30) полиморфного локуса G28152A гена XRCC1, по нашим данным, предрасполагают к развитию лимфогенного метастазирования у больных ИРМП позволяет планировать расширенный объем лимфодиссекции при радикальной цистэктомии у данных пациентов.

Выводы

Кишечная пластика мочевого пузыря имеют высокий риск развития послеоперационных осложнений, об-

условленных тяжестью патологического процесса и операционной травмы, контаминацией мочевого и кишечной флорой, большим объемом десерозированных пространств, наличием условно-герметичных анастомозов в малом тазу.

Модификация хирургической техники с использованием однорядного хирургического шва с антибактериальным шовным материалом и длительное вакуум-дренирование брюшной полости позволяют уменьшить количество послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии.

С увеличением стадии рака (pT) мочевого пузыря увеличивается частота подтвержденного лимфогенного метастазирования. Для прогнозирования наличия лимфогенных метастазов и соответственно планирования расширенной лимфодиссекции мы предлагаем определение вышеуказанных маркеров у пациентов инвазивным РМП. ■

Паалов В.Н. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Измайлов А.А. – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Измайлова С.М. – к.б.н., ассистент кафедры биологии ГБОУ ВПО БГМУ, Кутляров Л.М. – врач-уролог Клиники ГБОУ ВПО БГМУ, Галимзянов В.З. – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Казихинуров А.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Алексеев А.В. – врач-уролог РКБ им. Г.Г. Куватова, Загитов А.Р. – врач-уролог РКБ им. Г.Г. Куватова, Урманцев М.Ф. – аспирант кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Кондратенко Я.В. – аспирант кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ, Кудряшов В.В. – студент ГБОУ ВПО БГМУ. Автор, ответственный за переписку – Кутляров Линат Миниханович – адрес: 450000, г. Уфа, ул. Шафиева 2, e-mail: Lkuliyarov@yandex.ru, Тел.: раб. 2729387, моб.89270887878

Литература:

1. Аль-Шукри С.А., Ткачук В.Н., Волков Н.М., Дубина М.В. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) // Онкология. – 2009. – №2. – С. 78-84.
2. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Шахпазян Н.К., Захарова Н.Е. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого // Онкология. – 2009. – №2. – С. 56-60.
3. Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention // BMC Cancer. – 2009. – Vol. 9. – P. 187-189.
4. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology (EAU) // Eur Urol. – 2008 Aug. – Vol. 54(2). – P. 303-314.
5. Brauers A., Buettner R., Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? // J. Urology. – 2001 Mar. – Vol. 165(3) – P. 808-810.
6. Gao W., Romkes M., Zhong S., Nukui T., Persad R.A., Smith P.J., Branch R., Keohavong P. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk // Oncol. Rep. – 2010 Jul. – Vol. 24(1). – P. 257-262.
7. Herr H., C. Lee, S. Chang, Lerner S. Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report // J. Urology. – 2004. – Vol. 171. – P.1823 -1828.
8. Herr H.W., Faulkner J.R., Grossman H.B. et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22. –P.2781 – 2789.
9. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R. et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer // Clin Exp Med. – 2009 Mar. – Vol. 9(1). – P. 21-28.
10. Leissner J., Allhoff E.P., Hohenfellner R., Wolf H.K. Ranking of pelvic lymphadenectomy in therapy and prognosis of carcinoma of the bladder // Akt Urol. – 2003. –Vol. 34. – P. 392 -397.
11. Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Eneim H., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study // J. Urology. – 2004. – Vol. 171. – P. 139 – 144.
12. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M., Jakse G., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Ribal M.J., Sherif A., Witjes J.A. Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma // Actas Urol Esp. – 2010 Jan – Vol. 34(1) – P. 51-62.