

любой неоплазматический процесс, особенно на фоне присутствия ВПЧ высокого онкогенного риска).

Кроме того, отмечен факт прогнозирования пролиферативного процесса в цервикальном канале: при обнаружении одного типа ВПЧ чаще выявляется гиперплазия эндоцервикса, нескольких типов — его полипоз.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН / М., 2002.
2. Минкина Г.Н. Предрак шейки матки. Под ред. Г.Н. Минкиной, И.Б. Манухина, Г.А. Франк / М., 2001; с. 69–72.
3. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / М.: МЕДпресс-информ, 2005; 432 с.
4. Прилепская В.Н. Вирус папилломы человека: современный взгляд на проблему // Мед. вестн. — 2007; 29 (414): 9–10.
5. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью Изопринозина // Гинекология. — 2006; 8 (1): 4–9.
6. Чибисов В.И., Старинский В.В., Пертова Г.В. Злокачественные новообразования в России / М., 2008.
7. Auburn K., Carter T. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections // Clin. Lab. Med. — 2000; 20 (2): 407–22.
8. Volkov V., Zakharova T., Koroleva L. Human Papillomavirus 16/18 Types Among Women from Tula (Russia) // J. Low Genital. Tract Dis. — 2003; 7 (1): 3–5.

HYPERPLASTIC PROCESSES IN THE CERVICAL CANAL OF PATIENTS WITH HIGH-RISK OR ONCOGENIC HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Professor **I. Ordiyants**¹, MD; **N. Buyanova**²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²ZAO «Medical Center», Moscow

Genital papillomavirus infection is one of the most common sexually transmitted infections. There is evidence for the role of human papillomavirus in the development of cancer of the cervix uteri and hyperplastic processes in the cervical canal.

Key words: high-risk or oncogenic human papillomaviruses, cervical canal hyperplasia, polyp endocervix, human papillomavirus DNA test, malignization.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ю. Гуменецкая, кандидат медицинских наук,
А. Попов, кандидат медицинских наук,
О. Карякин, доктор медицинских наук, профессор
Медицинский радиологический научный центр, Обнинск
E-mail: GumenetskayYul@yandex.ru

Представлены результаты сравнительного анализа эффективности методов органосохраняющего лечения, примененных у 304 больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, имевших противопоказания к выполнению радикальной цистэктомии.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, органосохраняющее лечение.

В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). Его распространенность в России в 2002 г. составила 40,6 на 100 тыс. населения, в 2012 г. — уже 60,9 [2]. Поэтому проблема повышения эффективности лечения РМП становится все более актуальной. Общепризнанным стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП является радикальная цистэктомия [3, 5, 6, 10]. Вместе с тем у значительной части больных есть противопоказания к ней из-за наличия сопутствующей соматической патологии, а ряд пациентов отказываются от оргауноносящей операции. Оптимальная тактика их ведения пока не определена [6, 13]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) — традиционный альтернативный метод лечения при невозможности выполнения радикальной цистэктомии, но в настоящее время как вариант монотерапии мышечно-инвазивного РМП применяется крайне редко. Так, в 2012 г. в России из 8795 больных РМП, закончивших радикальное лечение, лучевая терапия (ЛТ) в качестве самостоятельного пособия была применена лишь у 70 (0,8%) пациентов [2]. Наиболее перспективное направление — проведение ДЛТ в программах химиолучевого, комбинированного и комплексного лечения мышечно-инвазивного РМП в разных сочетаниях с органосохраняющей операцией и химиотерапией (ХТ) [1, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 15]. Определение наилучшего сочетания и оптимальной последовательности методов противоопухолевой терапии — одно из основных направлений исследований, целью которых является повышение эффективности лечения мышечно-инвазивного РМП.

Нами оценены результаты терапии и данные наблюдения 304 больных мышечно-инвазивным РМП (T₂–T₄N₀M₀), получивших лечение в МРНЦ Минздрава России в период с 1985 по 2010 г. Пациенты имели противопоказания к выполнению радикальной цистэктомии или отказались от оргауноносящей операции. Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех пациентов. Стадирование РМП осуществляли в соответствии с классификацией TNM (UICC, 2002). В зави-

симости от примененного метода лечения РМП были сформированы 3 группы больных:

- 1-я – самостоятельная ЛТ (ДЛТ; n=73);
- 2-я – химиолучевая терапия – ХЛТ (ДЛТ+ХТ; n=108);
- 3-я – комплексное лечение: трансуретральная резекция (ТУР) + ДЛТ + ХТ; (n=123), табл. 1, 2.

Целью органосохраняющей эндоскопической операции (ТУР) при комплексном лечении являлось максимальное удаление опухоли, растущей в просвет мочевого пузыря (МП). ТУР осуществляли в 2 этапа: на 1-м резецировали экзофитную часть опухоли, на 2-м удаляли основание новообразования вместе с мышечным слоем.

При проведении ЛТ в объем облучения включали МП и паравезикальную клетчатку, суммарная очаговая доза при всех вариантах лечения составляла 60–66 Гр. При сочетании

ЛТ с противоопухолевым лекарственным лечением применяли схемы платиносодержащей ХТ.

После окончания лечения пациенты находились под наблюдением: контрольные осмотры проводились через каждые 3 мес в течение первых 2 лет, через 6 мес – на 3-м году и в последующем – ежегодно. При наличии остаточной опухоли, рецидива или прогрессировании заболевания этот график изменяли в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Анализируя эффективность разных методов лечения РМП, можно видеть постепенное, но неуклонное нарастание частоты достижения через 12 мес после лечения локального контроля и положительного объективного ответа в зависимости от объема применявшихся терапевтических мероприятий (рис. 1).

Согласно полученным данным, дополнение ЛТ противоопухолевыми лекарственными средствами способствовало увеличению на 13% частоты достижения полной регрессии опухоли – соответственно 47,2 и 34,2% случаев (p<0,05). Но только примененные органосохраняющего хирургического вмешательства в объеме ТУР опухоли МП в сочетании с ХЛТ позволило значимо увеличить частоту полных ответов опухоли на лечение, которая в этом случае составила 72,4% случаев (p<0,001 по отношению к 1-й и 2-й группам).

Важность достижения локального контроля состоит в том, что он – наиболее значимый фактор в отношении прогноза дальнейшего течения заболевания (рис. 2, 3).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, общая 5- и 10-летняя выживаемость больных РМП после проведения самостоятельного курса ДЛТ составила соответственно 24,8±5,4 и 9,2±4,0%; при проведении ХЛТ – соответственно 30,6±5,0 и 19,3±4,7% (p=0,026). Общая 5-, 10-летняя выживаемость больных мышечно-инвазивным РМП после комплексного лечения составила соответственно 66,3±4,4 и 47,5±5,1% (различия статистически значимы по отношению к 1-й и 2-й группам; p<0,001).

Анализ скорректированной выживаемости (см. рис. 3) подтвердил значимое влияние сочетания терапевтических методов на отдаленные резуль-

Таблица 1

Характеристика больных мышечно-инвазивным РМП (n=304) в зависимости от метода лечения

Показатель	Метод лечения		
	ДЛТ (n=73); абс. (%)	ДЛТ + ХТ (n=108); абс. (%)	ТУР + ДЛТ + ХТ (n=123); абс. (%)
Пол:			
мужчины	61 (83,6)	98 (90,7)	105 (85,4)
женщины	12 (16,4)	10 (9,3)	18 (14,6)
Возраст, годы:			
медiana	65,0	60,5	59,0
диапазон	45–82	27–82	33–77
Стадия (T):			
T ₂	20 (27,4)	21 (19,4)	38 (30,9)
T ₃	36 (49,3)	62 (57,4)	74 (60,2)
T ₄	16 (21,9)	21 (19,4)	7 (5,7)
T _x	1 (1,4)	4 (3,7)	4 (3,2)
Переходно-клеточный рак:			
G ₁	5 (6,8)	16 (14,8)	20 (16,3)
G ₂	17 (23,3)	27 (25,0)	40 (32,5)
G ₃₋₄	29 (39,7)	40 (37,0)	41 (33,3)
G _x	21 (28,8)	23 (21,3)	22 (17,9)
Плоскоклеточный рак	–	2 (1,9)	–
Аденокарцинома	1 (1,4)	–	–
Размеры опухоли >5 см	52 (71,2)	71 (65,7)	47 (38,2)
Мультицентричный рост	18 (24,7)	24 (22,2)	38 (30,9)
Нарушение функции почек	23 (31,5)	42 (38,9)	23 (18,7)

Таблица 2

Частота клинически значимых видов сопутствующей соматической патологии у больных РМП (n=304)

Сопутствующие заболевания	Группы		
	ДЛТ (n=73); абс. (%)	ДЛТ+ХТ (n=108); абс. (%)	ТУР + ДЛТ + ХТ (n=123); абс. (%)
Сердечно-сосудистой системы	46 (63,0)	37 (34,3)	43 (35,0)
Желудочно-кишечного тракта	15 (20,5)	16 (14,8)	13 (10,6)
Органов дыхания	15 (20,5)	18 (16,7)	21 (17,1)
Эндокринные	7 (9,6)	8 (7,4)	9 (7,3)
Вторая злокачественная опухоль	3 (4,1)	6 (5,6)	3 (2,4)

таты лечения мышечно-инвазивного РМП. Так, при проведении самостоятельного курса ДЛТ 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость составила соответственно $31,7 \pm 6,1$ и $18,1 \pm 6,0\%$, а после ХЛТ – $34,5 \pm 5,3$ и $24,0 \pm 5,4\%$ ($p=0,176$). В то же время при проведении комплексного (ТУР + ДЛТ + ХТ) лечения показатели скорректированной выживаемости в 2 раза превосходили результаты ХЛТ. Так, скорректированная 5- и 10-летняя выживаемость больных после применения комплексного терапевтического подхода составила соответственно $69,2 \pm 4,3$ и $50,9 \pm 5,2\%$ (различия статистически значимы по отношению к 1-й и 2-й группам; $p < 0,001$).

Таким образом, представленные результаты применения разных методов органосохраняющего лечения со всей очевидностью демонстрируют преимущество комплексного терапевтического подхода перед только ЛТ или ХЛТ мышечно-инвазивного РМП.

Особое внимание обращали на частоту возникновения и степень тяжести поздних осложнений применения разных методов органосохраняющего лечения, так как их возникновение и хроническое течение с периодами обострения значительно ухудшают качество жизни пациентов. Анализ показал вполне закономерное повышение числа нежелательных последствий применения комбинаций методов противоопухолевого лечения мышечно-инвазивного РМП (рис. 4).

Как следует из представленных данных, поздние циститы II–III степени тяжести (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG/EORTC) при проведении самостоятельной ДЛТ наблюдали в 8,2% случаев, при ХЛТ – в 12,0%, а при комплексном лечении – в 21,1% случаев (различия между группами комплексного и консервативных методов лечения статистически значимы при $p < 0,05$). Отмечено увеличение частоты осложнений III степени тяжести при включении в объем терапевтических мероприятий хирур-

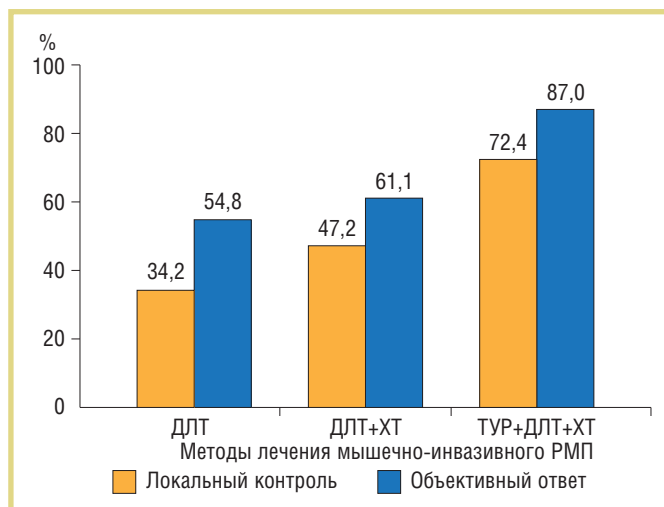


Рис. 1. Частота достижения объективного ответа опухоли и локального контроля через 1 год после применения разных методов органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного РМП

гического удаления опухоли (ТУР): в 3-й группе – 8,1% случаев, в то время как в 1-й группе – 2,7%, а во 2-й – 2,8%. Необходимо отметить, что, несмотря на увеличение частоты осложнений в группе комплексного лечения, все они были контролируемы традиционной консервативной терапией.

Наши результаты вполне согласуются с данными современной литературы, в том числе и с результатами рандомизированных исследований RTOG, в которых отмечено, что частота поздних осложнений III степени тяжести после применения мультимодального терапевтического подхода в лечении РМП составила 3–10% случаев [8, 12, 14].

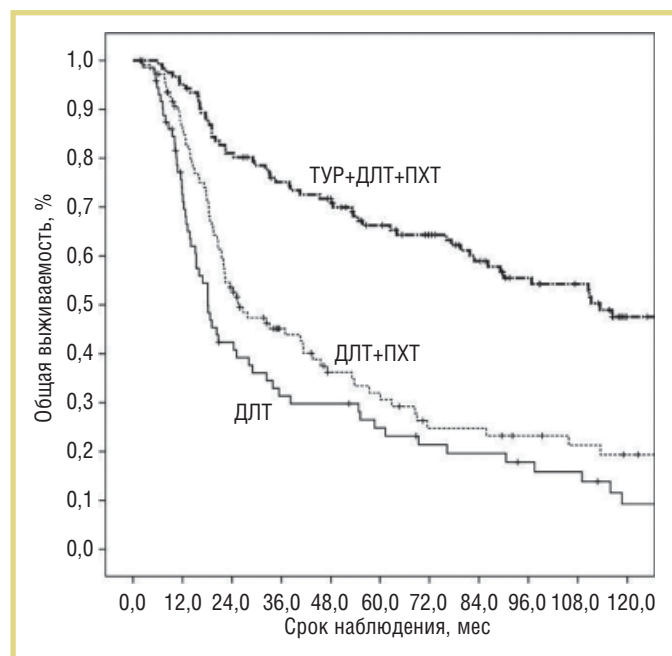


Рис. 2. Общая выживаемость больных мышечно-инвазивным РМП после применения разных методов органосохраняющего лечения; ПХТ – полихимиотерапия

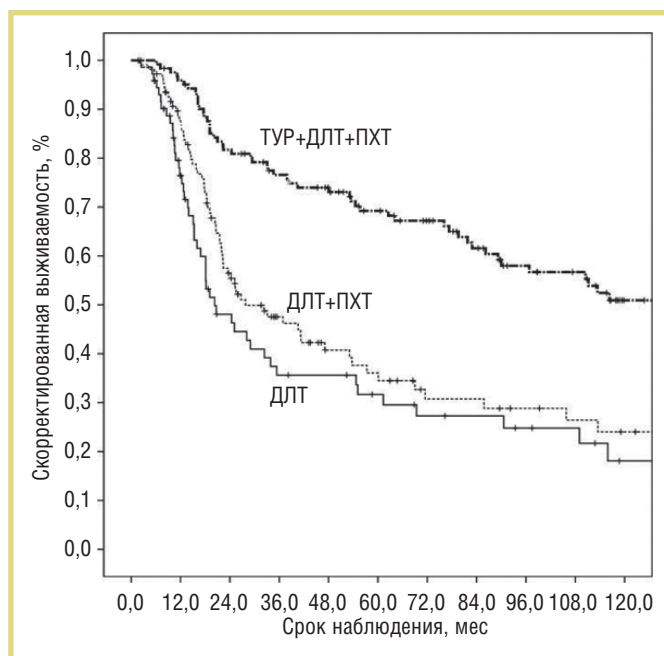


Рис. 3. Скорректированная выживаемость больных мышечно-инвазивным РМП после применения разных методов органосохраняющего лечения

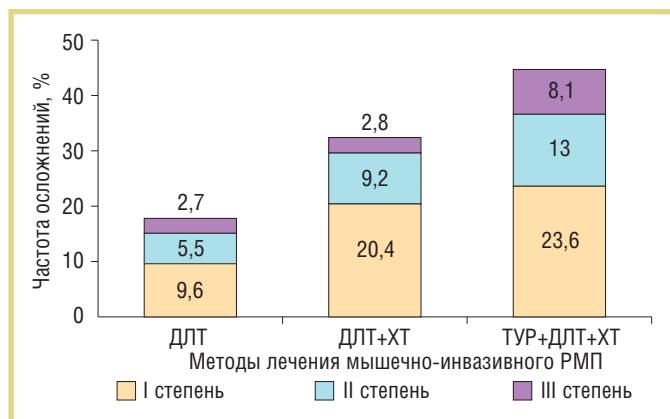


Рис. 4. Частота развития поздних осложнений в зависимости от методов лечения мышечно-инвазивного РМП

Таким образом, анализ результатов лечения 304 больных мышечно-инвазивным РМП позволяет сделать вывод, что при наличии противопоказаний к выполнению радикальной цистэктомии методом выбора для пациентов является комплексное лечение: ТУР и ХЛТ. При невозможности использования данного подхода необходимо сочетать методы противоопухолевого лечения РМП. Несравненным преимуществом комплексного органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного РМП является высокое качество жизни больных в результате сохранения собственного, в большинстве случаев — полноценно функционирующего МП, что является залогом успешной и полноценной социальной адаптации пациентов.

Литература

- Каприн А.Д., Добровольская Н.Ю., Шестаков А.В. и др. Результаты комплексного и комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2011; 2: 20.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013; 232 с.
- Русаков И.Г., Теплов А.А., Перепечин Д.В. и др. Рак мочевого пузыря. Онкология. Нац. рук-во. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 777–88.

4. Чернышев И.В., Перепечин Д.В., Ульбашев А.М. Химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака мочевого пузыря // Вестник РНЦРР МЗ РФ. –2012; 12: 10.

5. Abazeed M., Efstathiou J., Heney N. et al. Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Ed. P. Scardino, W. Linehan, M. Zelefsky et al. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011; p. 451–69.

6. Balar A., Bajorin D., Milowsky M. Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy // Ther. Adv. Urol. –2011; 3 (3): 107–17.

7. Caffo O., Vecchia A., Fellin G. et al. Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: a critical review of the literature // Crit. Rev. Oncol. Hematol. –2013; 86 (2): 176–90.

8. Efstathiou J., Bae K., Shipley W. et al. Late pelvis toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06 // J. Clin. Oncol. – 2009; 27 (25): 4051–61.

9. Efstathiou J., Spiegel D., Shipley W. et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience // Eur. Urol. – 2012; 61 (4): 705–11.

10. Foster W., Lee B., Speight J. Bladder cancer // Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Second Edition. Ed. E.K. Hansen, M. Roach III / USA: Springer, 2010; p. 419–29.

11. Krause F., Walter B., Ott O. et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment // Anticancer Res. – 2011; 31 (3): 985–90.

12. Lagrange J., Bascoul-Mollevi C., Geoffrois L. et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011; 79 (1): 172–8.

13. Rene N., Cury F., Souhami L. Conservative treatment of invasive bladder cancer // Cur. Oncol. – 2009; 16 (4): 36–47.

14. Rodel C., Grabenbauer G., Kuhn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results [comment] // J. Clin. Oncol. – 2002; 20 (14): 3061–71.

15. Zapatero A., Martin de V., Arellano R. et al. Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer // Urol. Oncol. – 2010; 28 (4): 368–74.

RESULTS OF ORGAN-SPARING THERAPY FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Yu. Gumenetskaya, Candidate of Medical Sciences; A. Popov, Candidate of Medical Sciences; Professor O. Karyakin, MD
Medical Radiological Research Center, Obninsk

The paper presents the results of organ-sparing therapy in 304 patients with muscle-invasive bladder cancer in whom cystectomy was contraindicated.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, organ-sparing therapy.