

Заключение

В нашем исследовании особенности распределения и состава клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря оказались связанными с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака. Кроме того, анализ иммунокомпетентных клеток дал возможность уточнить принадлежность больных к группам риска рецидивирования рака и 5-летней выживаемости без прогрессирования, что может

служить предпосылкой для рекомендации соответствующих режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность проф. М.Г. Рыбаковой и канд. мед. наук В.В. Козлову за консультации, а также за содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

Литература

1. Дейчман Г.И. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет (врожденный и приобретенный). В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М., Медицина; 2004. с. 448—73.
2. Halapi E. Oligoclonal T cells in human cancer. Med Oncol 1998;15(4):203—11.
3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. С.-Пб., Питер; 2000. с. 100—220.
4. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., Вердана; 2003. с. 197—270.
5. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Уро-тели: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, Казахстан; 1987. с. 111—212.
6. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial ladder cancer. Urology 1992;40(2):180—5.
7. Sanchez de la Muela P., Rosell D., Aguera L. et al. Superficial bladder cancer: survival and prognostic factors. Eur Urol 1991;20(3):184—91.
8. Sobin L.H., Wittekind C. Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours. 5th ed. N Y, Wiley-Liss; 1997. p. 187—90.
9. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. 10th ed. Geneva, WHO; 1973. p. 3—118.
10. Корнеев И.А. Изучение ядрышкообразующих районов хромосом в карциномах мочевого пузыря. Вопр онкол 2004;(4):449—53.
11. Shreiber H. Tumor immunology. In: W.E. Paul (ed). Fundamental immunology, 3rd. N Y, Raven Press; 1993. p. 1143—78.

Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы

Р.В. Хабалов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Д.А. Носов

Отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER METASTASIZING TO REGIONAL LYMPH NODES

R.V. Khabalov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, D.A. Nosov

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to assess the results of treatment and to identify the predictors of survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node metastasis.

Material and methods. A retrospective analysis of 56 patients with transitional cell carcinoma of the bladder (pT₁—4aN₁—2M₀₋₁) who underwent radical cystectomy at the N.N. Blokhin Russian Cancer Center between 1980 and 2005 was performed. Their median age was 58.6 years; males and females were 85.7 and 14.3%, respectively. Studer's (19.7%), Bricker's (73.2%) procedures and ureterocutaneostomy (7.1%) were used for urinary diversion. Thirty-six (64.3%) of the 56 patients received additional treatment: neoadjuvant chemotherapy (CT) (n = 2 (3.6%)), adjuvant therapy (n = 32 (57.1%)); CT (n = 24 (42.8%)), and radiotherapy (n = 6 (10.7%)), chemoradiation therapy (n = 2 (3.6%)), and neo- and adjuvant CT (n = 2 (3.6%)). The median follow-up was 21.7 months (1-97.6 months).

Results. The effect of neoadjuvant CT was assessed as stabilization in all cases. Less than 15 lymph nodes were removed in 27 (48.2%), 15 lymph nodes or more were removed in 29 (51.8%) patients. The category pN+ was diagnosed in all cases: pN1 in 19 (33.9%), pN2 in 37 (66.1%). Involvement of nonregional (para-aortic) lymph nodes (pM+) was detected in 3 (5.4%) patients. Recurrences developed in 41 (71.9%) of the 56 patients on an average of 11.8 months after termination of treatment: localized regional and distant metastases in 3 (5.3%) and 35 (61.4%) patients, respectively; their combination in 3 (5.3%). In all 56 patients, overall, tumor-specific, and relapse-free 5-year survival was 32.1, 34.0, and 17.9%, respectively. Univariate analysis indicated that a history of superficial carcinoma (p = 0.036), as well as nonregional lymphogenic metastases (p = 0.036), and additional treatment (p = 0.020) were significant predictors. There was a trend for better survival in patients with pT < 3a (p = 0.056), after removal of more than 15 lymph nodes (p = 0.084), Bricker's operation (p = 0.055), and adjuvant therapy (p = 0.065).

Conclusion. Multimodal approach for transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional metastases improves tumor-specific 5-year survival as compared with that after radical cystectomy alone.

Наличие метастазов переходноклеточного рака мочевого пузыря (РМП) в регионарные лимфоузлы является общепризнанным фактором неблагоприятного прогноза. До настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного исследования, посвященного этой проблеме. Стандартных методов лечения данной категории пациентов не разработано. Агрессивный хирургический подход позволяет добиться излечения ряда больных, имеющих регионарные микрометастазы. Результаты нескольких небольших исследований свидетельствуют о возможности достижения долговременного эффекта комбинированного лечения при категориях N1—3, включающего как хирургическое удаление первичного и регионарных опухолевых очагов, так и проведение системной цитотоксической терапии, направленной на элиминацию невыявленных отдаленных микрометастазов. В данном исследовании представлен собственный опыт лечения данной категории больных.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 56 больных переходноклеточным РМП с метастазами в регионарные лимфоузлы, подвергнутых цистэктомии с или без дополнительного лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1980 по 2005 г. Медиана возраста — 58,6 (27—73) года, мужчин — 48 (85,7%), женщин — 8 (14,3%). Клинически поверхностный РМП (сT1) диагностирован у 2 (3,6%), рецидив поверхностного рака с опухолевой прогрессией в инвазивный — у 13 (23,2%), инвазивный переходноклеточный рак (сT2—4a) — у 41 (73,2%) пациента. Исходно категория cN расценена как N+ в 17 (30,3%) случаях. Данных за наличие отдаленных метастазов не получено ни в одном наблюдении. У 26 (46,4%) больных на момент выполнения цистэктомии имелся гидронефроз.

Всем пациентам с инвазивными рецидивами поверхностного РМП ранее неоднократно выполняли трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря с последующей внутрипузырной терапией вакциной БЦЖ; всем больным инвазивными опухолями производили ТУР-биопсию новообразования с целью получения морфологического подтверждения распространения опухоли на мышечный слой стенки органа. Другого предшествующего лечения по поводу инвазивного РМП не проводилось ни в одном случае.

Всем 56 больным, включенным в исследование, выполнена радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией. При отсутствии подозрения на регионарные метастазы выполняли стандартную лимфодиссекцию, включающую удаление наружных, внутренних подвздошных и obturatorных лимфоузлов. При наличии увеличенных лимфоузлов в зоне стандартной лимфодиссекции или подтверждении регионарных метастазов при срочном гистологическом

исследовании объем лимфаденэктомии расширяли, включая в него парааортальную зону ниже места отхождения нижней брыжечной артерии и область общих подвздошных сосудов. С целью деривации мочи использовали методы Штудера — у 11 (19,7%) пациентов, Бриккера — у 41 (73,2%) и уретерокутанеостомию — у 4 (7,1%). Дополнительное лечение проводилось 36 (64,3%) из 56 больных: неоадьювантная терапия — 2 (3,5%), адьювантная терапия — 32 (56,1%), нео- и адьювантная терапия — 2 (3,5%).

В качестве неоадьювантного лечения в 4 наблюдениях использовали химиотерапию на основе цисплатина. Из 34 пациентов, получавших адьювантное лечение, химиотерапия на основе цисплатина проводилась 26 (76,5%), лучевая терапия — 6 (17,6%), химиолучевая терапия — 2 (5,9%). Использовались режимы химиотерапии GC (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 21 день) — у 12 (37,5%) из 32 больных и MCV (метотрексат 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин 4 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 100 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 21 день) — у 20 (62,5%) из 32 пациентов. Облучение проводилось на область мочевого пузыря или его ложа и зоны метастазирования до средней суммарной очаговой дозы 55 Гр (26—70 Гр) обычными фракциями. В случаях проведения химиолучевого лечения облучение начинали на 2-й день первого курса химиотерапии, в день введения препаратов платины.

Медиана срока наблюдения составила 21,7 мес (1—97,6 мес). Эффект проводимого лечения оценивали по критериям RECIST. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения регионарных метастазов до последнего дня наблюдения или смерти. Общую и специфическую выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали однофакторный анализ.

Результаты

Интраоперационно увеличенные лимфоузлы, подозрительные в отношении метастазов, выявлены в 46 (82,1%) случаях, включая 17 (30,3%) наблюдений с категорией cN+. Медиана диаметра визуально увеличенных лимфатических узлов, подозрительных на наличие опухолевой ткани, составила 2 см (0,5—4,2 см), медиана количества удаленных лимфоузлов составила 13 (4—18). Менее 15 лимфоузлов удалено 27 (48,2%), 15 и более лимфоузлов — 29 (51,8%) больным.

Во всех случаях верифицирован переходноклеточный рак. При плановом гистологическом исследовании категория T расценена как pT0 в 1 (1,8%), pT1 — в 1 (1,8%), pT2 — в 7 (12,5%), pT3 — в 29 (51,8%), pT4a — в 18 (32,1%) из 56 случаев. Степень клеточной

анаплазии G₁ выявлена в 2,7%, G₂ — в 13,5%, G₃ — в 83,3% препаратов. У пациента со стадией pT₀ перед цистэктомией выполнена радикальная ТУР мочевого пузыря, во время которой подтверждено наличие инвазивной опухоли; у больного с категорией pT₁ показанием к органосохраняющему лечению послужили быстрые рецидивирующие опухоли pT₁G₃.

Категория pN+ диагностирована во всех наблюдениях: pN₁ — в 19 (33,9%), pN₂ — в 37 (66,1%). Поражение нерегионарных (парааортальных) лимфоузлов (pM+) обнаружено у 3 (5,4%) из 56 больных. Лимфатические узлы одной группы были вовлечены в опухолевый процесс в 31 (55,4%), двух и более групп — в 25 (44,6%) случаях. Поражение наружных подвздошных лимфоузлов обнаружено у 33 (58,9%), внутренних подвздошных — у 42 (75,0%), obturatorных — у 13 (23,2%), парааортальных — у 8 (14,3%) больных. Медиана количества метастазов в лимфоузлы — 2 (1–12). Один лимфоузел был поражен у 20 (35,7%), более одного — у 36 (64,3%) пациентов. Плотность метастазов (число метастазов/число удаленных лимфоузлов × 100%) менее 20% была у 38,7%, 20% и более — у 61,3% больных.

Лечебный патоморфоз отмечен во всех 4 препаратах пациентов, подвергнутых неoadъювантной химиотерапии (слабый — 2, умеренный — 1, выраженный — 1), клинически достигших стабилизации.

Послеоперационные осложнения отмечены в 21 (37,5%) случае: спаечная тонкокишечная непроходимость — 8 (14,3%), лимфоцеле — 2 (3,8%), кровотечение — 3 (5,4%), несостоятельность уретероилеоанастомоза — 1 (1,8%), несостоятельность межкишечного анастомоза — 1 (1,8%), пиелонефрит — 4

(7,1%), пневмония — 1 (1,8%), синдром полиорганной недостаточности вследствие острого энтерита — 1 (1,8%). Послеоперационная летальность составила 3,6% (2 больных) и была обусловлена сепсисом на фоне перитонита вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза (1) и полиорганной недостаточностью на фоне острого энтерита (1).

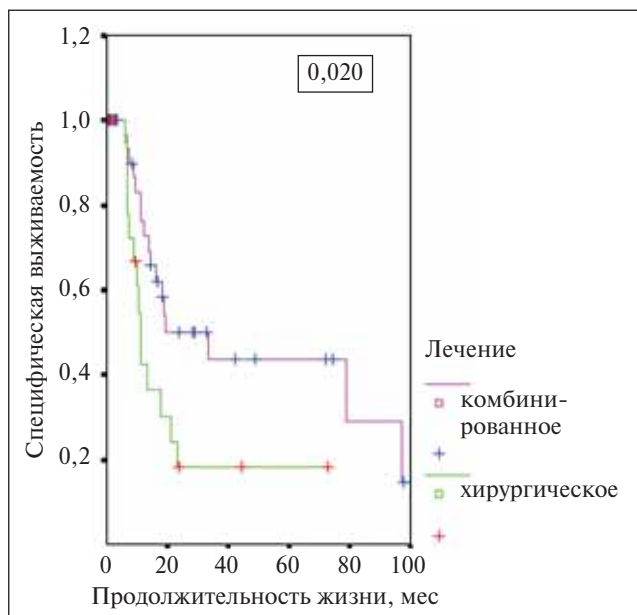
Применявшиеся режимы химиотерапии были умеренно токсичными и переносились больными удовлетворительно. Негематологическая токсичность (тошнота, рвота I степени) отмечена во всех 32 случаях. Гематологическая токсичность зарегистрирована в 9 (28,1%) наблюдениях: нейтропения, тромбоцитопения I–II степени — 7 (21,8%), панцитопения III–IV степени — 2 (6,3%) больных. Летальность вследствие проведения химиотерапии составила 3,2% (1 больной) и была обусловлена сердечно-сосудистой недостаточностью вследствие тяжелых инфекционных осложнений на фоне панцитопении.

Лучевая терапия переносилась больными удовлетворительно. Лучевой ректит I–II степени зарегистрирован у 3 (37,5%), III степени — у 1 (12,5%) из 8 пациентов.

Рецидивы заболевания развились у 41 (71,9%) из 56 больных, в среднем через 11,8 мес (2–86,9 мес) после окончания лечения. Локорегионарные рецидивы диагностированы у 3 (5,3%), отдаленные метастазы — у 35 (61,4%), сочетание локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов — у 3 (5,3%) пациентов. Отмечено достоверное возрастание частоты рецидивирования по мере увеличения категории pT ($p=0,008$). Дополнительное лечение не оказывало влияния на риск появления рецидива ($p=0,120$) и его локализацию ($p=0,638$).

Специфическое лечение удалось провести 13 (31,7%) из 41 больного с прогрессированием. Трех (7,3%) пациентам выполнено хирургическое удаление местных рецидивов (радикально — 2, нерадикально — 1). Десять (24,4%) больных получали химиотерапию (с полным эффектом — 1, частичным — 2, стабилизацией — 5, прогрессированием — 2). У 2 из 3 пациентов, достигших полной ремиссии, отмечено появление повторных рецидивов, в среднем через 9,4 мес (7–13 мес) после окончания лечения.

Общая, специфическая и безрецидивная 5-летняя выживаемость всех 56 больных составила 32,1, 34,0 и 17,9% соответственно. Не выявлено влияния на выживаемость пола, возраста, категории pN, а также наличия гидронефроза. В однофакторном анализе значимыми факторами благоприятного прогноза являлись поверхностный РМП в анамнезе ($p=0,036$), отсутствие нерегионарных лимфогенных метастазов ($p=0,036$) и дополнительное лечение ($p=0,020$; см. рисунок). Отмечена тенденция к увеличению выживаемости среди пациентов с катего-



Специфическая выживаемость больных РМП с метастазами в регионарные лимфоузлы в зависимости от вида лечения

рией $pT < 3a$ ($p=0,056$), которым удалили 15 и более лимфатических узлов ($p=0,084$), выполнили пластику по методу Бриккера ($p=0,055$) и подвергли адьювантной терапии ($p=0,065$; см. таблицу).

Обсуждение

Несмотря на повсеместное внедрение современных методов диагностики риск ошибок при определении категории N у больных РМП остается высоким. В лучших сериях наблюдений частота ложноотрицательных ответов при компьютерной томографии достигает 21% [1]. Категория N+ до операции была диагностирована только у 17 (36,9%) из 46 наших пациентов с макроскопически увеличенными лимфоузлами.

Классификация TNM (2002) выделяет 3 категории N в зависимости от количества и размеров метастазов в лимфоузлы [2]. Однако прогностическая значимость подобного разделения сомнительна. Так, A. Fleishmann и соавт. не выявили различий в выживаемости у больных с категориями N1 и N2 [3]. Аналогично в ретроспективном анализе Н. Негг и соавт. не продемонстрировано прогностической значимости количества и размеров лимфогенных метастазов [4]. Нам также не удалось выявить различий выживаемости между пациентами с категориями N1 и N2. Лишь появление метастазов в забрюшинные лимфоузлы приводило к ухудшению отдаленных результатов по сравнению с больными, имевшими только интрапельвикальные метастазы. Эти данные свидетельствуют о возможности применения унифицированного подхода к лечению всех больных с регионарными метастазами переходноклеточного РМП.

Цисплатинсодержащая химиотерапия — метод выбора в лечении метастатического РМП. Частота объективных ответов при использовании современных режимов достигает 39—72%, в том числе полных ремиссий, подтвержденных морфологически, — 20—36%. Однако медиана выживаемости с момента выявления метастазов остается низкой и составляет около 1 года; 5 лет переживают от 3 до 7% больных [5]. Метастазы в лимфоузлы ассоциированы с лучшим прогнозом по сравнению с висцеральным поражением, однако в большинстве случаев после достижения полного эффекта химиотерапии отмечаются появление местных рецидивов, а также диссеминация опухолевого процесса [6]. Это дает основания предположить, что

при категории N+ следует избирать агрессивную хирургическую тактику, т.е. выполнение радикальной цистэктомии и расширенной лимфодиссекции.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2006), хирургическое лечение показано только пациентам со стадией T2—4aN0M0 [2], однако в настоящее время не проведено ни одного рандомизированного исследования, доказавшего преимущество консервативного или хирургического подхода у данной категории больных.

В 1950 г. W. Кегг и соавт. [7] опубликовали сообщение о двух случаях высокой продолжительности жизни при позитивных лимфоузлах после цистэктомии, лимфаденэктомии. Десятилетием позже W. Whitmore и соавт. [8] отметили, что регионарная лимфодиссекция увеличивает 5-летнюю выживаемость больных с категорией N+ до 16%. В нашем исследовании 5 лет пережили 34,0% оперированных больных с категориями N1—2. В других современных сериях наблюдений 5-летняя выживаемость пациентов с инвазивным РМП T2—4aN2—3M0, подвергнутых радикальной цистэктомии, составляет 13—28% [9—12].

В настоящее время не определены границы стандартной тазовой лимфаденэктомии как этапа цистэктомии при РМП. В разных протоколах и практических рекомендациях приводятся самые разнообразные варианты объема лимфодиссекции при макроскопически неизмененных лимфоузлах — от удаления лимфатических тканей лишь из obturatorной ямки до

Факторы прогноза специфической выживаемости больных переходно-клеточным РМП N+ после цистэктомии

Фактор	5-летняя выживаемость %, медиана, мес		p
Поверхностный РМП в анамнезе			
нет	23,2	14,2±8,1	0,036
да	65,6	64,1±55,9	
Категория pT			
<pT3a	37,8	19,2±3,1	0,059
≥pT3a	22,2	10,7±0,7	
Число удаленных лимфоузлов			
<15	20,9	11,2±2,8	0,084
≥15	50,5	79,1±7,4	
Наличие нерегионарных метастазов в лимфоузлы			
нет	36,9	18,9±2,9	0,036
да	0,0	12,1±4,3	
Деривация мочи			
операция Бриккера	36,9	20,9±3,0	0,055
другие	23,6	10,9±1,5	
Лечение			
комбинированное	43,7	19,2±9,7	0,020
хирургическое	18,2	10,9±0,5	
Адьювантная терапия			
да	43,3	33,2±13,5	0,065
нет	21,5	10,9±2,0	

расширенной лимфодиссекции, включающей бифуркационные, общие, наружные и внутренние подвздошные, обтураторные, а также пресакральные лимфоузлы [2, 13, 14]. При наличии макроскопически определяемых метастазов ряд исследователей, полагающих, что увеличение объема лимфаденэктомии может способствовать улучшению прогноза больных при категории N+, рекомендуют краниальное расширение объема лимфодиссекции до уровня отхождения нижней брыжеечной и даже почечной артерии [9].

От объема лимфаденэктомии напрямую зависит количество удаленных лимфоузлов. По данным разных авторов, при выполнении лимфодиссекции от уровня бифуркации общей подвздошной артерии медиана количества удаленных лимфоузлов составляет 13—20, от бифуркации аорты — 25—30 [4, 11, 12, 15]. Медиана количества удаленных лимфоузлов в нашей серии наблюдений составила 13.

В исследовании J. Leissner и соавт. [15] удаление более 14 лимфоузлов во время цистэктомии у всех больных инвазивным РМП ассоциировано с достоверным преимуществом безрецидивной выживаемости, так как увеличение объема лимфодиссекции закономерно снижает риск оставления микрометастазов [15]. По нашим данным, аналогичная тенденция сохраняется и при категории N+.

J. Poulsen и соавт. [16] отметили, что расширенная лимфодиссекция достоверно увеличивает отдаленную выживаемость только при категории $pT < 3a$. В нашей серии наблюдений прогностическая значимость объема лимфодиссекции не менялась в зависимости от наличия экстравезикального распространения опухоли, несмотря на то что категория T также влияла на отдаленные результаты лечения.

В исследовании J.P. Stein и соавт. [12] выявлено достоверное снижение безрецидивной выживаемости при категории N+ среди больных с плотностью метастазов более 20%. В нашей серии наблюдений влияние данного фактора на отдаленные результаты не достигло статистической значимости, что может быть связано с малым числом наблюдений, однако 5-летняя выживаемость больных с высокой ($\geq 20\%$) плотностью метастазов была ниже (17,7%), чем в группе пациентов с данным показателем, не превышающим 20% (37,9%; $p=0,288$).

C. Wiesner и соавт. [17] отметили достоверное снижение отдаленной выживаемости пациентов, страдающих инвазивным РМП, по мере увеличения числа предшествующих ТУР по поводу поверхностных опухолей, объясняя это неадекватным первичным стадированием переходноклеточной карциномы и, соответственно, увеличением времени до выполнения радикальной цистэктомии. В нашем исследовании получены противоположные результаты. Мы полагаем, что длительное течение поверхно-

стного РМП без опухолевой прогрессии является фактором благоприятного прогноза, свидетельствующим о низкой агрессивности новообразования, сохраняющейся даже на поздних стадиях заболевания при появлении регионарных метастазов.

В ряде случаев удаление регионарных метастазов РМП может быть ассоциировано с определенными техническими трудностями, что влечет за собой увеличение частоты послеоперационных осложнений [9]. Так, в нашем исследовании серьезные послеоперационные осложнения развились у 1/3 больных, а летальность составила 3,7%. Хотелось бы отметить, что операция Бриккера была ассоциирована с тенденцией к увеличению специфической выживаемости по сравнению с другими методами деривации мочи. Наиболее вероятным объяснением данному факту могут служить наименьшая травматичность и наиболее низкая частота осложнений этой методики, позволившие своевременно провести адекватное адъювантное лечение в требуемом объеме пациентам, у которых она была использована, по сравнению с больными, подвергнутыми операции Штудера.

В серии 84 наблюдений Южно-Калифорнийского университета 27% радикально оперированных пациентов с категорией N2—3 пережили 10 лет [12]. Однако в подгруппе больных с экстравезикальным распространением опухоли 5-летняя выживаемость едва достигает 20% [18]. В абсолютном большинстве случаев причиной смерти является появление отдаленных метастазов. Эти факты свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие возможности полного излечения небольшого процента пациентов с использованием только хирургического метода, категорию N+ необходимо рассматривать в качестве признака диссеминации опухоли и считать показанием к проведению комбинированного лечения.

Основным видом дополнительного лечения в нашей серии наблюдений являлась адъювантная химиотерапия, проведение которой было ассоциировано с устойчивой тенденцией к увеличению специфической выживаемости. К сожалению, малое количество случаев использования нео- и адъювантного облучения и химиолучевого лечения не позволяет оценить их роль при переходноклеточном РМП N+. Однако в нашем исследовании комбинированное лечение продемонстрировало достоверное преимущество специфической 5-летней выживаемости по сравнению с радикальной цистэктомией.

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований, включивших более 3000 больных, показал, что проведение неоадъювантной химиотерапии, основанной на цисплатине, до цистэктомии при местно-распространенном РМП обеспечивает 5% преимущество выживаемости и снижает риск смерти от прогрессирования на 13% [19]. В нашу работу вошли лишь

несколько больных, подвергнутых неoadъювантной химиотерапии. Во всех случаях отмечен лечебный патоморфоз опухоли, хотя объективных ответов на лечение не зарегистрировано. Ввиду малого числа наблюдений оценить влияние неoadъювантной терапии на выживаемость не представляется возможным.

В метаанализе 6 рандомизированных исследований, включивших 491 больного, адъювантная химиотерапия продемонстрировала снижение риска смерти от прогрессирования инвазивного РМП T2–4aNx после цистэктомии на 25% по сравнению с хирургическим лечением [20]. По данным ряда авторов, адъювантная химиотерапия после радикальной цистэктомии при категории N+ обеспечивает достоверное преимущество общей, безрецидивной и специфической выживаемости [21, 22].

Мы не обнаружили работ, посвященных комбинации цистэктомии и лучевой терапии, однако некоторые авторы рекомендуют проведение адъювантного облучения больным с регионарными метастазами РМП, особенно в случаях сомнительной радикальности удаления опухолевого конгломерата [23].

Заключение

Наличие регионарных метастазов переходноклеточного РМП является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости. Стандартной тактики лечения данной категории больных не существует. При наличии технической возможности пациентам с категорией N+ может быть рекомендована радикальная цистэктомия с расширенной лимфодиссекцией. При наличии опухолевого конгломерата, радикальное удаление которого представляется сомнительным, на первом этапе лечения возможно проведение неoadъювантной химиотерапии с целью уменьшения размеров опухоли и попытки ее перевода в операбельное состояние. Всем оперированным больным с категорией N+ следует проводить адъювантную химиотерапию, основанную на цисплатине. В случаях сомнительной радикальности операции возможно назначение адъювантного облучения ложа удаленного мочевого пузыря и зон метастазирования. Проведение комбинированного лечения при переходноклеточном РМП с регионарными метастазами позволяет улучшить специфическую 5-летнюю выживаемость по сравнению с таковой после цистэктомии.

Литература

1. Paik M.L., Scolieri M.J., Brown S.L. et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163(6):1693–6.
2. Jaske G., Algaba F., Fossa S. et al. EAU guidelines on bladder cancer. Muscle invasive and metastatic. 2004.
3. Fleishmann A., Thalmann G.N., Markwalder R. et al. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):89–95.
4. Herr H.W. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169(3):943–5.
5. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173–81.
6. Saxman S.B., Propert K.J., Einhorn L.H. et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with VAC in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2564–9.
7. Kerr W.S., Colby F.H. Pelvic lymph node dissection and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1950;63:842–51.
8. Whitmore W., Marshall V. Radical total cystectomy for cancer of the bladder. *J Urol*; 1962:853–68.
9. Herr H.W., Donat S.M. Invasive Bladder Cancer. In: Genitourinary Oncology. 3rd ed. N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey (eds). Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 467–74.
10. Dalbagni G., Genega E., Herr H.W. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111–6.
11. Mills R.D., Turner W.H., Fleishmann A. et al. Pelvic lymph node metastases: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19–23.
12. Stein J.P., Cai J., Groshen S., Skinner D.G. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170(1):35–41.
13. Sherif A., Rintala E., Mestad O. et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(6):419–25.
14. International collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354(9178):533–40.
15. Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Enein H. et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139–44.
16. Poulsen J., Krarup T. Pelvic lymphadenectomy (staging) in patients with bladder cancer: laparoscopic versus open approach. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:19–21.
17. Wiesner C., Pfizenmaier J., Faldum A. et al. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int* 2005;95(3):301–5.
18. Vieveg J., Gschwend J.E., Herr H.W. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449–54.
19. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927–34.
20. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189–99; discussion 199–201. Epub 2005 Apr 25.
21. Kassouf W., Leibovici D., Munsell M.F. et al. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. *J Urol* 2006;176(1):53–7.
22. Stockle M., Meyenburg W., Weltek S. et al. Adjuvant polychemotherapy of non-organ-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47–52.
23. Simms M.S., Mann G., Kockelbergh R.C., Mellon J.K. The management of lymph node metastasis from bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):348–56.