

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Для индивидуального
использования,
© «ГЭОТАР-Медиа»

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Показатель заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) в России составляет 8,5 на 100 000 населения в год. В 2002 г. диагноз РМП впервые установлен у 12 134 больных. В структуре онкологической заболеваемости населения РФ РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. На его долю среди всех онкологических заболеваний приходится 4,5% у мужчин и 1,03% у женщин. Смертность от рака мочевого пузыря в 2002 г. составила 7467 человек, из них 6028 мужчин и 1439 женщин [2].

В России в 2004 г. впервые выявлено 11 803 больных РМП, общее число больных РМП в 2004 г. составило 62 779 человек.

В США в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин, всего в год заболевает 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [24].

В зависимости от географического положения заболеваемость РМП различается примерно в 10 раз. Так, в Западной Европе и США она выше, чем в Восточной Европе и странах Азии.

РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [10].

Имеются расовые различия в заболеваемости РМП. Так, в США среди чернокожих мужчин и американских индейцев она соответственно в 2 и 8 раз ниже, а в азиатских поселениях на 60% ниже, чем среди белых американцев [41].

По возрастному составу преобладают лица старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин 65,7 года, женщин 69,2 года.

СКРИНИНГ

Проводились многочисленные исследования с применением различных вариантов скрининговых программ, однако ни одна из них не оказалась эффективной. В настоящее время скрининг РМП не проводится^А [31, 53].

ФАКТОРЫ РИСКА

РМП – полиэтиологическое заболевание. Значительное число случаев РМП связано с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на уротелий.

Профессиональные вредности

Взаимосвязь между профессиональными вредностями и РМП известна более 100 лет. Было продемонстрировано, что у рабочих красильных и резиновых предприятий смертность от РМП в 30 раз выше, чем в популяции. Большинство канцерогенов – ароматические амины и их производные. В настоящее время установлено около 40 потенциально опасных производств: красильные, резиновые, каучуковые, нефтяные, алюминиевые, текстильные, с использованием смол и пластмасс и т.д. [12, 26, 47]. Имеются данные о повышенном риске развития РМП среди водителей автотранспорта. Так, в одном из исследований было установлено, что у водителей грузовиков относительный риск заболевания повышен в 1,17 раза, а у водителей автобусов – в 1,33 раза^А [6].

Отмечено повышение риска развития заболевания при потреблении воды с высоким содержанием мышьяка (Чили, Аргентина, Тайвань), побочными продуктами хлорирования, полученными при взаимодействии хлора с органическими веществами, содержащимися в воде, которые могут являться канцерогенами. В работе Wilkins и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды возрастает у мужчин в 1,8, а у женщин в 1,6 раза^С [57].

Лекарственные средства

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные средства.

- Феноцетинсодержащие анальгетики (было проведено несколько исследований, показывающих повышение риска заболевания РМП в 2–6,5 раза при их постоянном применении) [37].
- Циклофосфамид – алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведённых международных исследований (145 больных гранулематозом Вегене-

ра, 6000 больных неходжкинской лимфомой) продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении [51, 52].

Курение

Риск развития РМП у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих [31, 53]. Имеется прямая связь между риском развития заболевания, количеством выкуриваемых сигарет, длительностью курения, вида табачной продукции. При большом количестве выкуриваемых сигарет риск развития заболевания может увеличиваться в 6–10 раз по сравнению с некурящими^А [9]. Наибольшему риску подвергают себя курильщики папирос и сигарет без фильтра – он в 2 раза выше, чем у курящих сигареты с фильтром. Потребление чёрного табака, в котором более высокие концентрации ароматических аминов и их производных, повышает риск развития РМП в 2–3 раза по сравнению со светлым табаком. Курение сигар, трубки, жевание табака незначительно повышает риск заболевания. Продолжительность воздержания после прекращения курения пропорционально сокращает риск развития заболевания^А [9].

Радиация

Радиация увеличивает риск развития РМП. У больных, перенёсших облучение области таза по поводу рака цервикального канала, яичников, предстательной железы, риск возникновения РМП повышался в 1,5–4 раза и был пропорционален величине дозы облучения. Наибольший риск развития заболевания выявлен у больных, перенёсших облучение 5–10 лет назад. Для них характерно развитие высокодифференцированного инвазивного рака [42].

Отмечено повышение риска развития РМП в 3 раза у больных, перенёсших терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы.

Шистосоматоз

Эндемичные районы – Ближний Восток, Юго-Восточная Азия, Северная Африка. Среди заболевших шистосоматозом РМП развивается чаще, чем в популяции. У мужчин риск развития заболевания повышается в 3,9 раза, у женщин – в 5,7 раза. Характерно развитие плоскоклеточного рака [56].

Хронический цистит

Риск развития РМП повышается у больных хроническим циститом, с камнями мочевого пузыря, явлениями уростаза. Для боль-

ных с длительно стоящими в мочевом пузыре катетерами характерно повышение риска развития аденокарциномы мочевого пузыря [17].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика заболеваемости РМП направлена на устранение воздействующих на уротелий канцерогенных веществ, предотвращение и лечение хронических инфекций мочевыводящих путей, снижение количества курящих среди населения^А.

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

T – первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории T для указания множественности поражения. Добавление (is) может быть сделано к категории T для указания одновременного присутствия карциномы in situ.

- TX – первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 – нет данных о первичной опухоли.
- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома.
- Tis – карцинома in situ.
- T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
- T2 – опухолевая инвазия мышечного слоя:
 - ◇ T2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя;
 - ◇ T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя;
- T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку:
 - ◇ T3a – микроскопически;
 - ◇ T3b – макроскопически.
- T4 – опухоль распространяется на любой из этих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку:
 - ◇ T4a – опухолевая инвазия предстательной железы, или матки, или влагалища;
 - ◇ T4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером не более 2 см в наибольшем измерении.

- N2 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не превышает 5 см в наибольшем измерении.
- N3 – метастазы в регионарных лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении.

M – отдалённые метастазы

- Mx – нет отдалённых метастазов.
- M1 – отдалённые метастазы.

pTNM – патолого-анатомическая классификация

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

G – гистологическая градация

- Gx – степень дифференцировки не может быть оценена.
- G1 – высокодифференцированная опухоль.
- G2 – умереннодифференцированная опухоль.
- G3 – низкодифференцированная опухоль.
- G4 – недифференцированная опухоль.

Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N 1,2,3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Гистологическая классификация рака мочевого пузыря

- Переходно-клеточный рак:
 - ✦ с плоскоклеточной метаплазией;
 - ✦ с железистой метаплазией;
 - ✦ с плоскоклеточной и железистой метаплазией.
- Плоскоклеточный рак.

- Аденокарцинома.
- Недифференцированный рак.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Клинические проявления заболевания зависят от стадии РМП. Начальные стадии заболевания чаще всего протекают бессимптомно либо схожи с симптомами других заболеваний мочевыделительной системы, такими, как инфекции мочевыделительной системы, простатит, мочекаменная болезнь и т.д.

- Гематурия — ведущий симптом РМП^А. Частота бессимптомной микрогематурии в популяции может достигать от 2,5 до 13%. РМП проявляется как однократным эпизодом гематурии или микрогематурией, так и тотальной макрогематурией, приводящей к тампонаде мочевого пузыря. Степень гематурии не отражает размеры опухоли и стадии заболевания [28, 34]. При начальных стадиях заболевания однократный (или, редко, повторяющиеся) эпизод гематурии может быть единственным проявлением болезни, что приводит к позднему обращению больного за медицинской помощью и дезориентирует врача.
- Дизурические явления — учащённое и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов. Патогенез дизурии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с интраэпителиальной карциномой (Tis) дизурия, вероятнее всего, обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позыв на мочеиспускание. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано с ригидностью стенок и уменьшением ёмкости мочевого пузыря вследствие обширного поражения опухолью [1].
- Боль над лоном первоначально связана с актом мочеиспускания, в дальнейшем становится постоянной. Возникает боль в промежности, области крестца. Эти симптомы свидетельствуют о местно-распространённом опухолевом процессе. Появление боли в поясничной области связано с блоком устьев мочеточника опухолью и развитием гидронефроза. Боль в костях часто возникает при метастатическом поражении скелета.
- Симптомы, свидетельствующие о генерализации процесса: слабость, быстрая утомляемость, резкая потеря массы тела, анорексия.

Физикальное обследование

При осмотре важно оценить общее состояние больного. При массивной гематурии имеются проявления анемии: бледность кожных покровов, слабость, вялость. При тампонаде мочевого пузыря, острой задержке мочи больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание, чувство распирания в проекции мочевого пузыря, боль в надлобковой области. В данной ситуации переполненный мочевой пузырь пальпируется над лоном. При увеличении объёма опухоли снижается ёмкость мочевого пузыря, нарушается его резервуарная функция, что проявляется постоянными позывами на мочеиспускание с небольшим количеством выделяемой мочи, частичным недержанием. При блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза положителен симптом поколачивания, пальпируется увеличенная почка. Кроме того, необходимы тщательный осмотр и пальпация зон возможного лимфогенного метастазирования. При местно-распространённом процессе информативна бимануальная пальпация мочевого пузыря, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей.

Цитологическое исследование мочи

Материал для цитологического исследования – осадок мочи. Чувствительность метода различна для опухолей разной дифференцировки.

- При высокодифференцированных опухолях, по разным данным, чувствительность составляет от 20 до 40%.
- При умереннодифференцированных опухолях – от 20 до 50%.
- При низко- и недифференцированных – от 60 до 90%.

Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке *in situ* (более 90%)^А [18, 28, 36].

Уретроцистоскопия с биопсией

Уретроцистоскопия с биопсией – основной и обязательный метод обследования^А. При осмотре мочевого пузыря обращают внимание на количество новообразований, их расположение, размеры, характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный). Оценивают состояние не вовлечённой в процесс слизистой оболочки. Также осматривают слизистую оболочку мочеиспускательного канала – её состояние важно для выработки тактики лечения больного. Выполняют биопсию выявленных опухолевых образований или участка изменённой слизистой оболочки. Гистологическое подтверждение наличия опухоли необходимо для постановки диагноза РМП, выра-

ботки плана лечения больного. Во время цистоскопического исследования может проводиться фотодинамическая диагностика, однако клиническая значимость метода находится на стадии изучения^D.

Ультразвуковое исследование

- Трансабдоминальное.
- Трансрктальное (у женщин трансвагинальное).
- Трансуретральное (инвазивный метод обследования, выполняют редко).

УЗИ проводят при наполненном мочевом пузыре. Оно даёт возможность оценить расположение, размеры, структуру, характер роста, распространённость опухоли. Оценивают ёмкость мочевого пузыря, деформацию стенок, характер роста опухоли, выход за пределы органа. Осматривают зоны регионарного метастазирования, верхние мочевыводящие пути, наличие или отсутствие гидронефроза. Необходимо выполнять УЗИ печени. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм. При выявлении увеличенных или изменённых лимфатических узлов необходимо выполнять пункцию под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием [15].

Компьютерная томография. Магнитно-резонансная томография

Исследование наиболее информативно при местно-распространённых опухолях (T3, T4), для оценки экстравезикальной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и верхних мочевыводящих путей [23]. При Tа–T2 информативность метода недостаточна высока, так как не позволяяет оценить инвазию слоёв стенки мочевого пузыря.

Экскреторная урография

Метод позволяет полностью визуализировать мочевыводящий тракт, выявить новообразования как в верхних мочевыводящих путях, так и в мочевом пузыре, оценить проходимость мочеточников.

Динамическая нефросцинтиграфия

Выполняют для оценки паренхиматозно-выделительной функции почек.

Рентгенография лёгких

Рентгенографию лёгких необходимо выполнять всем больным для оценки состояния лёгочной ткани. При подозрении на наличие

метастатического поражения лёгких выполняют КТ грудной клетки.

Сканирование костей скелета

Показана при подозрении на их метастатическое поражение.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Опухоли верхних мочевыводящих путей.
- Аномалии развития мочевыделительного тракта.
- Воспалительные заболевания мочевыводящих путей.
- Нефрогенная метаплазия.
- Плоскоклеточная метаплазия уротелия.
- Доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря.

ЛЕЧЕНИЕ

ПОВЕРХНОСТНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Среди больных с впервые выявленным РМП у 70% имеется поверхностная опухоль. У 30% больных отмечается мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. В 40–80% случаев после трансуретральной резекции (ТУР) в течение 6–12 мес развивается рецидив, а у 10–25% больных – инвазивный рак.

Поверхностный рак включает следующие нозологии.

- Та – неинвазивная папиллярная карцинома (60%).
- Tis – карцинома in situ (10%).
- T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань (30%).

Цель лечения

- Удаление существующей опухоли.
- Профилактика возникновения рецидива заболевания.
- Предотвращение развития инфильтративной опухоли.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Лечение поверхностного РМП начинают с ТУР мочевого пузыря (за исключением больных с тотальным поражением мочевого пузыря, им показана цистэктомия). При ТУР удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии

заболевания (pT), так как в зависимости от результатов выработывают дальнейшую тактику лечения больного.

Осложнения ТУР мочевого пузыря.

- Кровотечения (интраоперационные и послеоперационные), иногда требующие открытого хирургического вмешательства.
- Перфорация стенки мочевого пузыря; внутрибрюшинная перфорация требует лапаротомии, дренирования брюшной полости, ушивания дефекта стенки мочевого пузыря.

Дальнейшая тактика

В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива выработывают дальнейшую тактику лечения больного.

Низкий риск развития рецидива:

- изначальное выявление поверхностной опухоли;
- продолжительный безрецидивный период;
- 3 или менее опухоли диаметром не более 3 см каждая, сосочкового строения, на тонкой ножке;
- стадии pTis, pTa, высоко- или умереннодифференцированные.

В этом случае лечение обычно ограничивается только ТУР с последующим тщательным динамическим наблюдением.

Высокий риск развития рецидива:

- многократные рецидивы поверхностного рака мочевого пузыря за короткий период времени;
- более 3 опухолей, любая из которых диаметром более 3 см, широкое основание опухоли;
- наличие инвазии субэпителиальной соединительной ткани (T1);
- низкодифференцированная или недифференцированная опухоль;
- наличие мультифокального рака in situ или рак in situ, ассоциированный с папиллярной опухолью.

Больным с высоким риском развития рецидива рекомендована внутрипузырная терапия.

Внутрипузырная иммунотерапия

Внутрипузырная БЦЖ-терапия

Вакцина БЦЖ – наиболее эффективный препарат, применение которого после ТУР приводит к снижению частоты возникновения рецидивов, по разным данным, в 32–68% случаев. Внутрипузырная БЦЖ-терапия – метод выбора, и его можно применять как самостоятельное лечение при раке in situ, эффективность, по данным литературы, достигает 70%^A. Лечение повышает продолжительность безрецидивного течения болезни. Внутрипузырная БЦЖ-терапия – единственный метод, приводящий к снижению частоты прогресси-

рования поверхностного РМП^B. Точный механизм действия БЦЖ-терапии неизвестен. Показано, что контакт микобактерий со стенкой мочевого пузыря формирует локальный иммунный ответ против инфекционного агента, в котором задействованы Т-лимфоциты, ряд цитокинов, макрофаги. Данные реакции оказывают противоопухолевое действие [7, 39].

Стандартная схема лечения — 6 еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ в дозе 120 мг.

Побочные эффекты наблюдают у 80% больных, чаще возникают после повторных инстилляций.

Побочное действие:

- дизурические явления;
- цистит;
- гематурия;
- повышение температуры тела.

Эти осложнения возникают через 2–3 ч после введения и продолжаются до 48 ч. При сохранении данных явлений до следующей инстилляции лечение необходимо прекратить^A [43].

Осложнения внутривезикулярной БЦЖ-терапии возникают примерно в 5% случаев. Осложнения со стороны мочеполового тракта:

- гранулематозный цистит;
- гранулематозный простатит;
- эпидидимит;
- блок устья мочеточника;
- контрактура мочевого пузыря;
- абсцесс почки.

Системные осложнения:

- сепсис;
- пневмонит;
- гранулематозный гепатит;
- остеомиелит.

Побочные явления БЦЖ-терапии, проходящие в течение 48 ч, специального лечения не требуют. При сохраняющемся более 48 ч цистите проводят противотуберкулёзную терапию изониазидом в дозе 300 мг в течение 2 нед. При инфекционных осложнениях мочеполового тракта назначают изониазид в дозе 300 мг и рифампицин в дозе 600 мг в течение 3–6 мес. При возникновении сепсиса или тяжёлой диссеминированной инфекции назначают изониазид в дозе 300 мг и рифампицин в дозе 600 мг в течение 6 мес.

Наряду с БЦЖ-терапией применяют **внутрипузырное введение интерферона-альфа и интерлейкина-2**. По данным ряда клинических исследований, эффективность данной терапии подтверждена, од-

нако сведения разнятся, в некоторых исследованиях эффективности данного лечения не получено. Преимущество — низкая токсичность и хорошая переносимость лечения^D.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря

Внутрипузырная послеоперационная терапия Ронколейкином[®] оказывает противовоспалительный и противоопухолевый эффект, полная и частичная регрессия опухолевого роста наблюдаются у 85,7% пациентов; 8–10-месячный безрецидивный период, в среднем, наблюдается у 84% больных.

Схема применения: 1,0 мг Ронколейкина[®] растворяют в 50,0 мл физиологического раствора и вводят внутрипузырно 2 раза в сутки 4 дня подряд, время экспозиции — 3 ч; интервал между введениями — 3 ч; курс иммунотерапии проводят после ТУР в адьювантном режиме 1 раз в месяц на протяжении 5–6 мес.

Внутрипузырная химиотерапия

Применяют внутрипузырные инстилляций таких препаратов, как доксорубин, эпирубицин, тиотепа, гемцитабин, митомицин С. Применение внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению рецидивов, увеличению продолжительности безрецидивного течения, однако не сказывается на частоте прогрессирования процесса и выживаемости. В проведённых рандомизированных исследованиях было показано преимущество БЦЖ-терапии по сравнению с внутрипузырной химиотерапией^A.

Наиболее эффективный препарат — митомицин С^A. По данным исследований, его применение привело к снижению рецидивов по сравнению с изолированной ТУР до 15%. Препарат вводят в дозе 20–40 мг как однократно после ТУР, так и еженедельно многократно (до 10 раз) [45].

Фотодинамическая терапия

После внутривенного введения фотосенсибилизатора (5-аминолевулиновая кислота) при помощи лазера производят обработку слизистой оболочки мочевого пузыря. В ряде работ сообщается об уменьшении количества рецидивов после фотодинамической терапии, однако рандомизированные исследования не проводились. Клиническую значимость метода оценивать рано^D.

Радикальная цистэктомия

Ряду больных с поверхностным РМП показано оперативное лечение в объёме радикальной цистэктомии.

Показания:

- тотальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря;
- часто рецидивирующие опухоли, не чувствительные к внутривенной терапии;
- низкодифференцированные и недифференцированные опухоли T1 на фоне рака in situ.

ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ведущее значение в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря имеет оперативное лечение. Стандартный хирургический подход к лечению этих больных – радикальная цистэктомия. Несмотря на лучшие онкологические результаты радикальной цистэктомии, актуальными остаются органосохраняющие операции (ТУР, резекция мочевого пузыря).

Радикальная цистэктомия

У мужчин стандартный объём радикальной цистэктомии – удаление единым блоком мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, предстательной железой с семенными пузырьками, двусторонняя тазовая (подвздошно-обтураторная) лимфаденэктомия. При опухолевом поражении простатической части уретры выполняют уретерэктомию.

У женщин стандартный объём радикальной цистэктомии включает двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и переднюю экзентерацию таза: удаление мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, удаление матки с придатками, резекция передней стенки влагалища.

Так как при стандартной радикальной цистэктомии у мужчин возникает эректильная дисфункция, возможно выполнение нервосберегающей операции с сохранением кавернозных сосудисто-нервных пучков. Данная методика обеспечивает сохранение потенции у 60% больных.

Важным является вопрос о способе отведения мочи после радикальной цистэктомии. Необходимо, чтобы выбранный способ деривации мочи обеспечивал больному высокий уровень качества жизни, наименьшее количество послеоперационных осложнений.

Способы отведения мочи:

- наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, формирование резервуара с наложением уростомы);

- отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия);
- формирование ортотопического резервуара;
- формирование гетеротопического резервуара.

Формирование резервуара выполняют из различных отделов желудочно-кишечного тракта: подвздошной кишки, восходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, стебля желудка.

Наиболее типичные операции

- Операция Бриккера (уретероилиокутанеостомия). Выполняют радикальную цистэктомию. Выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 15–20 см и проксимальный конец сегмента зашивают. Дистальный конец сегмента выводят на кожу. Накладывают анастомозы между мочеточниками и проксимальной частью сегмента, отступя от ушитого конца на 3–4 см.
- Операция Стьюдера (формирование ортотопического резервуара). Выполняют радикальную цистэктомию. Выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 55–60 см. Из детубулизованных дистальных 40 см сегмента формируют сферический резервуар. Накладывают анастомозы между мочеточниками и нерассечённой приводящей частью сегмента (длина приводящего отдела 15 см). Формируют анастомоз с уретрой.

Послеоперационная летальность в крупных центрах составляет 2–5%. Интраоперационные осложнения – кровотечения, ранение прямой кишки.

Ранние послеоперационные осложнения составляют от 28 до 30%:

- длительный парез кишечника;
- кишечная непроходимость;
- несостоятельность везикоуретрального анастомоза;
- несостоятельность межкишечного анастомоза;
- гнойно-септические осложнения;
- острый пиелонефрит.

Поздние послеоперационные осложнения:

- эректильная дисфункция;
- стриктура пузырно-уретрального анастомоза;
- рубцевание уретеронеоцистоанастомоза;
- хронический пиелонефрит;
- метаболические нарушения (гиперхлорамический ацидоз, гиперкалиемия, гипернатриемия) [13, 48].

Общая 5-летняя выживаемость составляет 40–60%.

- pT1 – 75–83%;
- pT2 – 63–70%;
- pT3a – 47–53%;

- pT3b – 31–33%;
- pT4 – 19–28%.

Органосохраняющие операции

Органосохраняющие операции необходимо дополнить неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, химиолучевым лечением^А.

Резекция мочевого пузыря

Показания:

- первичное поражение мочевого пузыря;
- единственная опухоль по передней, задней, боковым стенкам и в верхушке или дне мочевого пузыря;
- расстояние от шейки не менее 3 см, размер не более 5см;
- достаточная ёмкость и функция мочевого пузыря.

Резекцию выполняют у пожилых больных с отягощённым соматическим состоянием. При резекции мочевого пузыря обязательно производят двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. При расположении опухоли вблизи устья мочеточника формируют уретеро-неоцистоанастомоз.

Осложнения:

- несостоятельность швов;
- формирование мочевого свища;
- острый пиелонефрит;
- нагноение послеоперационной раны.

В 38–76% случаев возникает рецидив заболевания, 5-летняя выживаемость составляет 32,5–79%.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Ряд авторов считают возможным выполнение ТУР у больных со T2a стадией при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. Частота рецидивов достигает 70%.

ХИМИОТЕРАПИЯ

К химиотерапии чувствителен переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Неоадьювантная химиотерапия

Неоадьювантную химиотерапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением.

Цели неоадьювантной химиотерапии:

- уменьшение объёма опухоли;

- воздействие на субклинические микрометастазы;
- повышение резектабельности опухолей;
- повышение выживаемости.

Главное преимущество неоадьювантной химиотерапии – возможность оценить её воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения [46]. Неоадьювантная химиотерапия играет важную роль в последующем решении об органосохраняющем лечении. Показание к неоадьювантной химиотерапии – стадии T2–T4a рака.

Рекомендованная схема: 3 курса MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин) [5, 29, 30, 55].

При использовании цисплатинсодержащих схем, по разным данным, эффект был достигнут у 40–70% больных. Также в нескольких рандомизированных исследованиях было показано повышение выживаемости на 5–6% [14, 21, 22, 54]. Однако недостаёт данных, для того чтобы ответить на вопрос, улучшает ли выживаемость неоадьювантная химиотерапия цисплатин-содержащими препаратами^A [4].

Адьювантная химиотерапия

Адьювантную химиотерапию проводят после радикальной операции и результатов гистологического исследования. Лечение подлежат больные со стадией pT2b–4N0–1M0, соматически сохранные, способные перенести не менее 4 курсов химиотерапии. Проводились рандомизированные исследования с применением различных схем адьювантной химиотерапии, в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная цистэктомия). Разницы в 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с контрольной группой не получено [8, 19, 44, 49, 50]. В настоящее время эффективность адьювантной химиотерапии остаётся предметом исследований. Рекомендованы режимы MVAC, цисплатин / гемцитабин^A [5, 29, 30, 55].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Воздействию лучевой терапии подлежат переходно-клеточные и плоскоклеточные опухоли^A.

Самостоятельная лучевая терапия

Самостоятельную лучевую терапию проводят у больных инвазивным переходно-клеточным РМП, которым по местной распространённости процесса, соматическому состоянию или вследствие отказа не выполнялась радикальная цистэктомия.

Лучевой терапии могут быть подвергнуты больные с нормальной функцией мочевого пузыря, достаточной ёмкостью мочевого пузыря и отсутствием инфекции мочевыводящих путей.

В большинстве случаев проводят дистанционную лучевую терапию, однако больным с небольшими (менее 5 см) солитарными образованиями может быть выполнена брахитерапия. Подведённая суммарная очаговая доза менее 60 Гр малоэффективна. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется 24–46%. При стадии T2 5-летняя выживаемость составляет 25,3–59%, при стадии T3 – 9,9–38%, при стадии T4 – 0–16%. Ответ на проведённое лечение наблюдается у 35–70% больных. Частота развития местных рецидивов составляет около 50%.

Осложнения возникают у 15% больных, наиболее распространёнными были цистит, гематурия, дизурические явления, проктит, диарея. Более чем у 2/3 мужчин развивается эректильная дисфункция.

Проведён анализ результатов рандомизированных исследований, в которых сравнивалась выживаемость больных после лучевой терапии и оперативного лечения, выживаемость была выше при оперативном лечении^A [16, 20, 25, 33, 38]. Однако данный вывод основан на небольшом количестве исследований и включённых в них больных.

Предоперационная лучевая терапия

Цели предоперационной лучевой терапии – снижение степени инвазии опухоли и предотвращение развития местного рецидива после хирургического вмешательства.

Суммарная очаговая доза составляет от 20 до 45 Гр. В ряде проведённых исследований отмечают снижение числа местных рецидивов после проведённой предоперационной терапии, однако в других исследованиях не отмечено её влияния на выживаемость и частоту местного рецидивирования^B [11].

Послеоперационная лучевая терапия

Показания: местно-распространённые опухоли (pT3–4) и наличие «положительного хирургического края».

Подведённая суммарная очаговая доза составляет 50–60 Гр. Выполняют в срок до 4 мес после операции. В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления мочевого пузыря отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Эффективность послеоперационной лучевой терапии не доказана^C.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

РМП метастазирует как лимфогенным, так и гематогенным путём.

Лимфогенные метастазы:

- обтураторные лимфатические узлы — 74%;
- наружные подвздошные лимфатические узлы — 65%;
- пресакральные лимфатические узлы — 25%;
- общие подвздошные лимфатические узлы — 20%;
- паравезикальные лимфатические узлы — 16%.

Гематогенные метастазы:

- печень — 38%;
- лёгкие — 36%;
- кости — 27%;
- надпочечники — 21%;
- кишечник — 13%.

Химиотерапия

В качестве монотерапии используют большое число препаратов, наиболее активные из них цисплатин, метотрексат. Менее эффективны винбластин, доксорубин, циклофосфан, 5-фторурацил, митомицин С. Цисплатин — наиболее эффективный препарат для монотерапии^В. Более эффективна полихимиотерапия^А [29, 40]:

- MVAC (метотрексат 30 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; винбластин 3 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; доксорубин 30 мг/м² на 2-й день; цисплатин 70 мг/м² на 2-й день). Цикл составляет 28 дней. Эта схема более токсична^А [55]. Средняя продолжительность жизни составляет 12–13 мес. Положительный эффект у 65–72% больных.
- Гемцитабин (1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни) + цисплатин (75 мг/м² в 1-й день). Средняя продолжительность жизни составляет 12–14 мес. Положительный эффект отмечен у 41–57% больных. Схема менее токсична^А [27, 35, 55].

Осложнения:

- нарушение функции почек;
- нейропатия;
- тошнота;
- алоpecia;
- ототоксичность;
- миелосупрессия;
- периферическая нейропатия.

В 3–5% случаев возникает летальный исход от осложнений химиотерапии.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуют придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения^А.

При органосохранном лечении:

- Цистоскопическое исследование с цитологическим анализом мочи, УЗИ малого таза, брюшной полости, биохимический и общий анализы крови в первые 2 года 1 раз в 3 мес, 3–4-й год 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год.
- Рентгенографическое исследование грудной клетки 1 раз в 6 мес.
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1 раз в 1–2 года.

При радикальной цистэктомии:

- УЗИ малого таза, брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови 1 раз в 3 мес в течение 1 года, в следующие 3 года 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год.
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1–2 раза в год.

Сканирование костей скелета, КТ грудной клетки выполняют при подозрении на наличие отдалённых метастазов для динамического наблюдения у больных генерализованным РМП.

Литература

1. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // *Практ. онкология*. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 200–201.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г. — М., 2004.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004. — М., 2005.
4. *Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration*. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer // *The Cochrane Library*. — Chichester : John Wiley, 2004. — Issue 4 .
5. Bajorin D.F. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 17S.
6. Boffetta P., Silverman D.T. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure // *Epidemiology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 12S.
7. Bohle A., Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 964.
8. Bono A.V., Benvenuti C., Reali L. et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic cooperative Group // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1989. — Vol. 303. — P. 533.

9. Brennan P., Bogillot O., Cordier S. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // *Int. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 86. — P. 289.

10. Castelao J.E., Yuan J.M., Skipper P.L. et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk // *J. Natl Cancer. Inst.* — 2001. — Vol. 93. — P. 538.

11. Cole C.J., Pollack A., Zagars G.K. et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32. — P. 331.

12. Cole P., Hoover R., Friedell G.H. Occupation and cancer of the lower urinary tract // *Cancer.* — 1972. — Vol. 29. — P. 1250.

13. Cookson M.S., Chang S.S., Wells N., Parekh D.J. Complications of Radical Cystectomy For Nonmuscle Invasive Disease: Comparison With Muscle Invasive Disease // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 101.

14. Cortesi E. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A prospective randomized clinical trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 237.

15. Datta S.N., Allen G.M., Evans R. et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria — a report of over 1,000 cases // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2002. — Vol. 84. — P. 203.

16. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time // *Radiother. Oncol.* — 1995. — Vol. 36. — P. 183.

17. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1106.

18. Donat M.D., Herr H.W. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis // *Urologic Oncology* / eds J.E. Osterling, J.P. Richie. — Philadelphia : W.B. Saunders Harcourt Brace, 1997. — P. 215.

19. Freiha F., Reese J., Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 155. — P. 495.

20. Gospodarowicz M.K., Quilty P.M., Scalliet P. et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer // *Int. J. Urol.* — 1995. — Vol. 2. — Suppl. 2 — P. 41.

21. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 859.

22. Hall R.R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 178.

23. *Herr H.W.* Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management // *Urology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 324.

24. *Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M.* Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer. J. Clin.* — 2002. — Vol. 52. — P. 23.

25. *Jenkins B.J., Caulfield M.J., Fowler C.G. et al.* Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer // *Br. J. Urol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 343.

26. *Jung I., Messing E.* Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression // *Cancer. Control*. — 2000. — Vol. 7. — P. 325.

27. *Kaufman D., Raghavan D., Carducci M. et al.* Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1921.

28. *Khadra M.H., Pickard R.S., Charlton M. et al.* A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 524.

29. *Loehrer P., Einhorn L.H., Elson P.J. et al.* A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1066.

30. *Logothetis C.J., Dexeus F., Sella A. et al.* A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1050.

31. *Logsetty S.* Screening for bladder cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. — Ottawa : Health Canada, 1994. — P. 826–836.

32. *Lutzeyer W., Rubben H., Dahm H.* Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 127. — P. 250.

33. *Mameghan H., Fisher R., Mameghan J.* Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 247.

34. *Mohr D.N., et al.* Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study // *JAMA*. — 1986. — Vol. 256. — P. 224.

35. *Moore M.J., Winkquist E.W., Murray N. et al.* Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2876.

36. *Pfister C., Chautard D., Devonec M. et al.* Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 921.

37. *Piper J.M., Tonascia J., Matanoski G.M.* Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 292.

38. *Pollack A., Zagars G.Z.* Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder // *Semin. Urol. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 86.

39. *Prescott S., Jackson A.M., Hawkyard S.J. et al.* Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guerin: local immune mechanisms // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — Suppl. 3. — P. 91.

40. *Saxman S., Propert K., Einhorn L. et al.* Long term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial cancer: a cooperative group study // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2564.

41. *Schatte E., Grunenfelder J., Fradet Y., Miles B.J.* Epidemiology of bladder cancer // *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* — 2nd ed. / eds N.J. Vogelzang *et al.* — Philadelphia : Lippincott; Williams and Wilkins, 2000. — P. 283.

42. *Sella A., Dexeus F.H., Chong C. et al.* Radiation therapy-associated invasive bladder tumors // *Urology.* — 1989. — Vol. 33. — P. 185.

43. *Shelley M.D., Court J.B., Kynaston H. et al.* Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000; CD001986.

44. *Skinner D.G., Daniels J.R., Russell C.A. et al.* The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 459.

45. *Solsona E., Iborra I., Ricos J.V. et al.* Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1120.

46. *Splinter T.A., Scher H.I., Denis L. et al.* The prognostic value of the pathological response to combination chemotherpay before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group // *Ibid.* — 1992. — Vol. 147. — P. 606.

47. *Stadler W.* Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer // *Int. J. Oncol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 549.

48. *Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al.* Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 666.

49. *Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al.* Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 302.

50. *Studer U., Bacchi M., Biederman C. et al.* Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial // *Ibid.* — 1994. — Vol. 152. — P. 81.

51. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124. — P. 477.

52. *Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al.* Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma // *J. Natl Cancer Inst.* — 1995. — Vol. 87. — P. 524.

53. *U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. June 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. — Rockville.

54. *Vale C.* Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1927.

55. *von der Maase H., Hansen S.W., Roobeerts J.T. et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 3068.

56. *Wright W.* Geographical distribution of schistosomes and their intermediate hosts // *Epidemiology and Control of Schistosomiasis (Bilharziasis)* / ed. N. Ansari. — Basel : S. Karger, 1973. — P. 32.

57. *Wiekens Jr.III, Comstock G.W.* Source of drinking water and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from third National Cancer Survey // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1977. — Vol. 58. — P. 525–577.

Для информации
использована база данных
© «ГЭОТАР»