

ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования
врачей Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

Рак мочевого пузыря

Пособие для врачей

Иркутск, 2009

ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования
врачей Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

Рак мочевого пузыря

Пособие для врачей

Иркутск, 2009

УДК 616.62-006.6
ББК 56.965.6+55.621
Р19

Утверждено Методическим советом ИГИУВа

Коллектив авторов
*Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, А.В. Шелехов,
Д.М. Пономаренко, К.Б. Лелявин*

Рецензенты

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор,
директор НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН **Е.Г. Григорьев;**
кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи
и медицины катастроф ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава **П.И. Сандаков**

Р19 Рак мочевого пузыря: пособие для врачей /Р.И. Расулов [и др.]. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. 36с.

Пособие для врачей содержит сведения по этиологии, морфологии, клинике, диагностике рака мочевого пузыря. Представлены критерии злокачественности, лечебный алгоритм и прогноз заболевания. Особое внимание уделено комплексному и комбинированному лечению рака мочевого пузыря.

Пособие рассчитано как на онкологов, так и врачей общей лечебной сети.

**УДК 616.62-006.6
ББК 56.965.6+55.621**

© ГОУ ДПО ИГИУВ Росздрава, 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава I. Структура, этиопатогенез рака мочевого пузыря	4
Эпидемиология	4
Этиология	4
Глава II. Классификация рака мочевого пузыря	7
Морфогенез и гистогенез опухолей мочевого пузыря	7
Классификация рака мочевого пузыря	9
Метастазирование	11
Глава III. Клиническая картина	12
Глава IV. Диагностика рака мочевого пузыря	13
Диагностический алгоритм при раке мочевого пузыря	13
Глава V. Лечение	16
Лечение рака мочевого пузыря T _a и T ₁ стадий	16
Лучевая терапия	22
Химиотерапия	25
Глава VI. Маркеры рецидива поверхностного рака мочевого пузыря	26
Глава VII. Диспансеризация	30
Динамическое наблюдение	31
Глава VIII. Прогноз	31
Профилактика	34
Литература	35

ГЛАВА I. СТРУКТУРА, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Эпидемиология.

Рак мочевого пузыря занимает 6-е место в структуре онкологических заболеваний (11,4 на 100 тыс. населения), 3-е место среди урологической и 2-е место среди онкоурологической патологии (50% и 72% соответственно). Заболеваемость мужского населения превышает таковую у женщин в 4 раза. Количество больных раком мочевого пузыря возрастает каждые 5 лет больше, чем на 20%, и, по прогнозам, будет расти в том же темпе. Жители развитых стран, особенно представители белой расы, страдают в наибольшей степени. Так, в США и Западной Европе заболеваемость раком мочевого пузыря в 2-3 раза превышает среднемировые показатели и в 10 раз выше, чем в Восточной Европе и Азии.

Этиология.

Существует несколько теорий происхождения эпителиальных опухолей мочевого пузыря, ведущей из которых является химическая. В 1895 г. L. Rehn сообщил об обнаружении у 3 из 45 рабочих химической промышленности папиллярных опухолей мочевого пузыря. В последующие годы многие исследователи обнаруживали аналогичные опухоли у лиц, связанных с производством анилиновых красителей. В экспериментальных работах было показано, что рак индуцируется не самим анилином, а промежуточными веществами: *b*-нафтиламином, бензидином, 4-аминодифенилом и др. По мере выявления других канцерогенов, были установлены виды производства и человеческой деятельности, где вероятность развития рака мочевого пузыря наибольшая: химическая, резиновая, газовая, текстильная и скобяная промышленность. Табак стали считать канцерогеном с 1955 г., когда L.V. Holsti и соавторы отметили увеличение числа случаев папиллярного рака мочевого пузыря у мышей при постоянной аппликации табачной смолы к слизистой оболочке рта. Среди больных, страдающих раком мочевого пузыря, курящие составляют 68,4-92 %. В экспериментальных работах и при исследовании мочи больных опухолями мочевого пузыря было выявлено, что в развитии неопластических изменений уротелия значительную роль играют метаболиты триптофана, в основном 3-оксиантраниловая кислота, 3-оксикинуренин и 3-оксиацетофенол. Этот факт позволяет предположить, что возникновение рака мочевого пузыря может быть обусловлено эндогенными канцерогенами, возникающими при нарушениях обмена ароматических аминокислот. Ряд авторов считает, что канцерогенное действие этих веществ зависит не только от интенсивности их образования и экскреции, но и от их концентрации в моче, которая определяется сроками пребывания мочи в пузыре и степенью активности её энзимов (сульфатазы и *b*-глюкоксидазы). Таким образом, объясняется более частое развитие опухолей мочевого пузыря у больных, страдающих обструктивными заболеваниями в области шейки пузыря и мочеиспускательного канала (аденома предста-

тельной железы, склероз шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры). Заболеваемость опухолями мочевого пузыря в Египте связывают с распространением в этом регионе паразитов - шистозом, вызывающих шистосоматоз. В эндемических районах шистосоматоза более часто обнаруживают плоскоклеточный рак (40 %), в стенке мочевого пузыря при этом нередко находят яйца шистосом. Помимо канцерогенов и шистосоматоза, причиной возникновения рака мочевого пузыря, по мнению некоторых исследователей, следует считать различные воспалительные процессы, так как под влиянием воспаления уротелий предрасположен к возникновению в нем репродуктивных и метапластических процессов.

Таким образом, в настоящее время выделяют экзогенные и эндогенные (генетические) факторы риска развития рака мочевого пузыря. К экзогенным факторам риска относятся следующие: воздействие производственных вредностей, курение, хроническое воспаление, ятрогенное воздействие.

Производственные вредности. Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была достоверно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Установлена повышенная заболеваемость среди рабочих, связанных с производством красителей, у работников резиновой и текстильной промышленности. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе «профессионального» рака мочевого пузыря является контакт с канцерогенами из группы ароматических аминов и их производных (бензидин, бета-нафтиламин, 4-аминобифенил, нитрозосамины).

Курение является одной из основных причин возникновения рака мочевого пузыря, влияние которой значительно возросло в последние годы. Риск развития рака мочевого пузыря у курильщиков примерно в 20-30 раза выше по сравнению с некурящими. Влияние ароматических аминов, которые входят в состав табачного дыма, на негативные последствия курения в недавнем прошлом расценивалось как умеренное по сравнению с полициклическими углеводородами (ПАУ). Однако, начиная с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение «крепких» сортов сигарет так называемыми «лёгкими» разновидностями табачных изделий («light», «superlight» и т.д.). Последние действительно характеризуются низкой концентрацией смол и уменьшенным содержанием ПАУ в табачном дыме, при этом содержание предшественников ароматических аминов в подобных модифицированных сигаретах остается прежним.

Хроническое воспаление. Воздействие хронического воспаления, отчасти связанного с вторичными бактериальными инфекциями мочевого пузыря, также является фактором риска возникновения рака мочевого пузыря. Многие из условно патогенных бактерий, активизирующихся вследствие хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощными канцерогенами. Наиболее классическим примером вялотекущего воспалительного процесса является мочеполовой шистосоматоз, чрезвычайно распространённый в странах Ближнего Востока, особенно в Египте.

Ятрогенные воздействия. К сожалению, многие случаи рака мочевого пузыря сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уротелия, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Они заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных форм рака, что, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря. Терапевтическое облучение органов малого таза также увеличивает риск развития рака в 1,5-4 раза.

Эндогенные генетические факторы риска возникновения РМП включает две группы: наследственные раковые синдромы и нормальные вариации генома.

Наследственные раковые синдромы. Рак мочевого пузыря не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная предрасположенность к этому заболеванию наблюдается редко. Существует лишь одно исключение - риск развития рака мочевого пузыря значительно повышен у больных с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), который проявляется преимущественно опухолями желудочно-кишечного тракта и эндометрия.

Нормальные вариации генома. Установлено, что в формировании индивидуальной предрасположенности к раку мочевого пузыря могут играть существенную роль не столько мутации, сколько нормальные вариации генетических последовательностей - генные полиморфизмы. В частности, риск развития рака значительно повышается при недостаточности трансфераз, инактивирующих ароматические амины. Примечательно, что неблагоприятный эффект генных вариаций наблюдается преимущественно у тех людей, которые действительно подвергаются ощутимому воздействию ароматических аминов (в первую очередь, курильщики).

Молекулярная патология при раке мочевого пузыря. Одним из относительно специфических для рака мочевого пузыря явлений представляется активация онкогена HRAS1, происходящая вследствие точечных мутаций в кодонах данного гена. Повреждения HRAS1 наблюдаются примерно в 20-50 % рака мочевого пузыря.

Другим характерным для рака мочевого пузыря событием являются делеции хромосомы 9. Их патологическое значение, вероятно, связано с инактивацией ряда генов, ответственных за контроль клеточного цикла (в частности, наблюдаются повреждения генов CDKN2A (MTS1,p16) и INK4B (p14ARF/p15)).

Значение делеций других хромосомных локусов при раке мочевого пузыря менее понятно. Предполагается, что делеции короткого плеча хромосомы 17 происходят в ходе прогрессии неинвазивных опухолей мочевого пузыря в инвазивные. На более поздних стадиях прогрессии рака мочевого пузыря увеличивается встречаемость делеций хромосом 3,11,13 и 18.

Считается, что данные молекулярные нарушения способствуют приобретению опухолями мочевого пузыря метастатического потенциала, хотя конкретные гены, ответственные за данный процесс, пока не выявлены.

ГЛАВА II. КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Морфогенез и гистогенез опухолей мочевого пузыря.

В большинстве случаев рак мочевого пузыря развивается на фоне предраковых процессов (атипичная гиперплазия, дисплазия слизистой оболочки, особенно когда изменения мультифокальны). Различают опухоли эпителиального и неэпителиального происхождения. К доброкачественным неэпителиальным опухолям относятся встречающиеся крайне редко фибромы, миомы, фибромиксомы, гемангиомы. Несколько чаще встречаются злокачественные неэпителиальные опухоли - саркомы, которые отличаются склонностью к метастазированию в легкие, плевру, печень и другие органы, быстро инфильтрируют стенку мочевого пузыря и распространяются на соседние органы.

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли мочевого пузыря - папиллома и рак. Под названием «папиллома» принято понимать доброкачественное фиброэпителиальное новообразование ворсинчатого строения. Однако среди папиллом мочевого пузыря встречается множество пограничных и переходных форм, что даёт основание говорить об их потенциальной злокачественности. Гистологически 90-95% случаев рака мочевого пузыря - это переходноклеточная (папиллярная) карцинома, еще 3-5% - плоскоклеточный рак и 2% - аденокарцинома. Папиллярный рак является наиболее частой формой рака мочевого пузыря. Макроскопически переходноклеточный рак подобен папилломе, но эта опухоль лишена ножки и имеет широкое основание. Опухоль имеет вид цветной капусты, участки изъязвления чередуются с участками некроза. Плоскоклеточный рак макроскопически чаще имеет характерный вид бляшки или блюдца. Аденокарцинома имеет в большинстве случаев вид инфильтрирующей опухоли.

По мнению большинства исследователей, классификация ВОЗ 1973 г., вторая редакция которой опубликована в 1999 г., до настоящего времени является наиболее удачной с позиций морфологов и клиницистов.

1. Эпителиальные опухоли мочевого пузыря.

1.1. Доброкачественные.

1.1.1. Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома (8120/01,2).

Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома, инвертированный тип (8121/0).

Плоскоклеточная папиллома (8052/0).

Виллезная аденома (8261/0).

1.2. Папиллярные уротелиальные (переходноклеточные) опухоли с низким злокачественным потенциалом (8130/1).

1.3. Злокачественные.

- 1.3.1. Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома (8120/3).
 - Папиллярная уротелиальная (переходноклеточная) карцинома (8130/3).
 - Инфильтративная уротелиальная (переходноклеточная) карцинома (8120/3).
 - Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома in situ (8120/2).
 - Атипия/дисплазия (74000).
 - Варианты уротелиальной (переходноклеточной) карциномы.
 - Плоскоклеточный рак (8070/3).
- 1.3.2.1. Веррукозная карцинома (8051/3).
 - Аденокарцинома (8140/3).
 - Рак урахуса (8010/3).
- 1.3.5. Светлоклеточная аденокарцинома (8310/3).
 - Мелкоклеточный рак (8041/3).
 - Недифференцированный рак (8020/3).
 - Неэпителиальные опухоли.
 - Смешанная группа опухолей.
 - Параганглиома (8680/1).
 - Гематопозитические и лимфоидные новообразования.
 - Карциносаркома (8980/3).
 - Злокачественная меланома (8720/3).
 - Метастатические опухоли и распространение на мочевой пузырь других опухолей.
 - Неклассифицируемые опухоли.
- 6. Эпителиальные нарушения
- 6.1. Гиперплазия (72000).
 - Плоская уротелиальная (переходноклеточная) гиперплазия (72000).
 - Папиллярная уротелиальная (переходноклеточная) гиперплазия (72050).
 - Реактивная атипия.
 - Атипия неопределенного значения.
 - Гнезда фон Брунна (76060).
 - Кистозный цистит (73370).
 - Железистая метаплазия (73300).
 - Нефрогенная аденома (73380).
 - Плоскоклеточная метаплазия (73220).
 - Эффекты лечения.
- 7. Опухолоподобные поражения.
- 7.1. Папиллярный и полипоидный цистит (46700).
- 7.2. Фолликулярный цистит (43080).
- 7.3. Малакоплакия (43180).
- 7.4. Амилоидоз (55100).
- 7.5. Миофибробластические пролиферации.
 - Миофибробластическая опухоль (76820).

Послеоперационный веретенчатый узел.

7.6. Фиброзный (фиброэпителиальный) полип (76810).

7.7. Эндометриоз (76500).

7.8. Гамартома (75500).

7.9. Кисты (33400).

7.10. Шистосомиаз.

7.1.1. Лучевой цистит (11620).

До 95% опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное происхождение. Наиболее распространенной (более 90 %) гистологической формой злокачественных эпителиальных новообразований мочевого пузыря является переходноклеточный рак. Обычно выделяют две его формы: папиллярную, которая составляет 70-75 % впервые выявленных опухолей, и непиллярную. Среди непиллярных опухолей выделяют карциному *in situ* (C15) и инвазивный рак.

Инвазивный переходноклеточный рак мочевого пузыря может быть представлен макроскопически в виде узловых образований, полиповидной или грубоворсинчатой опухоли, иногда в виде изъязвления или отечной гиперемированной слизистой. Высокодифференцированный переходноклеточный рак по гистологической картине мало отличается от переходноклеточной папилломы. Однако сосочки часто имеют неправильную форму, они толще и короче, чем при папилломе, с булавовидными утолщениями апикальных отделов. Низкодифференцированный рак нередко частично сохраняет папиллярное строение, но резко полиморфные клетки обычно лишены полярности. Основная масса опухоли часто состоит из солидных структур или диффузно-инфильтрирующих раковых клеток с гиперхромными ядрами, лишь местами сохраняющих черты переходного эпителия.

Плоскоклеточный рак составляет около 5 % случаев в зонах, не эндемичных по шистосомозу, а в областях, где шистосомоз распространен, на его долю приходится около 75 % новообразований мочевого пузыря. Около 0,5-2 % злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря представлены аденокарциномой. Реже имеет место недифференцированный рак.

Классификация рака мочевого пузыря.

Более 90 % опухолей мочевого пузыря представлено переходноклеточным раком. Оставшиеся 10 % составляют плоскоклеточный рак и аденокарцинома.

Наиболее распространенной в настоящее время является классификация TNM, согласно которой стадирование наиболее адекватно отражает прогноз заболевания.

TNM клиническая классификация (шестое издание, 2002 г.). Классификация применима только к раку при наличии морфологической верификации диагноза. Категории T, N, M оцениваются на основании данных физического обследования, лучевых и эндоскопических методов диагности-

ки. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы таза, располагающиеся ниже уровня бифуркации общих подвздошных артерий.

T - первичная опухоль.

Индекс «m» должен добавляться к категории T для обозначения множественности опухолей. Индекс «is» может добавляться к любой категории T для обозначения наличия сопутствующей carcinoma in situ.

- Tx** - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0** - первичная опухоль не определяется.
- Ta** - неинвазивная папиллярная карцинома.
- Tis** - carcinoma in situ: "плоская опухоль".
- T1** - опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
- T2** - опухоль распространяется на мышцу:
- T2a** - опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина);
- T2b** - опухоль распространяется на глубокую мышцу (внешняя половина).
- T3** - опухоль распространяется на околопузырную клетчатку:
- T3a** - микроскопически;
- T3b** - макроскопически (экстравезикальные конгломераты).
- T4** - опухоль распространяется на любую из таких структур: простату, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку:
- T4a** - опухоль распространяется на простату, матку или влагалище;
- T4b** - опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку.

N - регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на классификацию N.

- Nx** - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0** - нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1** - метастазы в одном лимфатическом узле не больше 2 см в максимальном измерении.
- N2** - метастазы в одном лимфатическом узле размером более 2 см, но не больше 5 см или в нескольких лимфатических узлах размером не больше 5 см в максимальном измерении.
- N3** - метастаз в лимфатическом узле более 5 см в максимальном измерении.

M - отдалённые метастазы.

- Mx** - недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0** - отдалённые метастазы не определяются.
- M1** - имеются отдалённые метастазы.

pTNM - патоморфологическая классификация.
Категории pT, pN и pM отвечают категориям T, N и M.

G - гистопатологическая градация.

- GX - степень дифференциации невозможно определить.
- G1 - высокая степень дифференциации.
- G2 - средняя степень дифференциации.
- G3-4 - низкая степень дифференциации или недифференцированная опухоль.

Группирование 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
	Любое T	N1, 2, 3	M0
	Любое T	Любое N	M1

Необходимо ещё отметить, что в связи с большой клинической значимостью инвазии опухоли в мышечный слой, иногда новообразования разделяют на две группы:

- поверхностные (Ta, Tis и T1);
- мышечно-инвазивные (T2-T4).

Принято считать, что в целом поверхностные опухоли характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и требуют выполнения менее обширных хирургических вмешательств.

Метастазирование.

Для рака мочевого пузыря характерно лимфогенное метастазирование. Поражение регионарных лимфоузлов отмечается у 66-75 % больных инвазивным и у 5 % пациентов - с поверхностным раком мочевого пузыря. В 78 % случаев поражаются тазовые лимфатические узлы. Наиболее часто выявляются метастазы в obturatorных (74 %), наружных подвздошных (65%) и паравезикальных (16 %) лимфоузлах.

Отдаленные метастазы развиваются у 50 % больных инвазивным раком мочевого пузыря и практически не встречаются при поверхностных опухолях. Наиболее часто поражаются печень (38 %), легкие (36 %), кости (27 %), надпочечник (21 %).

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления заболевания зависят от стадии рака мочевого пузыря. 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.

Основным и зачастую наиболее ранним симптомом рака мочевого пузыря является макрогематурия. Обычно гематурия появляется внезапно «среди полного благополучия» и, в отличие от гематурии при мочекаменной болезни, не сопровождается болями. Интенсивность и продолжительность гематурии не зависят ни от размеров опухоли, ни от локализации ее в мочевом пузыре. Гематурия может прекратиться также неожиданно, как началась, и не повторяться длительное время; иногда интервал между эпизодами гематурии достигает нескольких лет.

Чаще всего гематурия бывает тотальной, но при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря может носить терминальный характер, т.е. возникать только в конце акта мочеиспускания. Интенсивная гематурия сопровождается выделением сгустков неправильной формы; иногда сгустки могут приводить к «тампонаде мочевого пузыря» и задержке мочеиспускания.

Дизурия - учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов, занимает второе место среди клинических проявлений рака мочевого пузыря. 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 позывы к мочеиспусканию.

Экстраорганный распространение опухолевого инфильтрата сопровождается появлением болей над лобком, в промежности и в области крестца. Обтурация устьев мочеточников ведет к уретеропиелозктазии, пиелонефриту и почечной недостаточности.

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 лобом. При увеличении объема 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 метаста-

зирования. При местно-распространённом процессе информативна бимануальная пальпация мочевого пузыря, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей.

ГЛАВА IV. ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Диагностический алгоритм при раке мочевого пузыря.

Инструментальные методы обследования.

В диагностике рака мочевого пузыря важное место принадлежит скрининговым методам и исследованиям, направленным на установление самого факта наличия опухоли. Однако для планирования адекватного лечения необходимо наличие максимально полной информации о новообразовании, такой как: гистологическая структура опухоли, ее точная локализация, глубина инвазии, наличие и характер метастазов, наличие мультицентричности, а также наличие синхронных новообразований из уротелия.

В настоящее время применяются:

- Цистоскопия.
- Биопсия.
- Цитологическое исследование.
- Выявление опухолевых маркеров.
- Трансабдоминальная ультразвуковая томография.
- Трансректальная ультрасонография.
- Трансвагинальная ультрасонография.
- Рентгеновская компьютерная томография.
- Магнитно-резонансная томография.
- Экскреторная урография.

Несмотря на стремительное развитие методов лучевой диагностики, ведущую роль в установлении диагноза рака мочевого пузыря, как и много десятилетий тому назад, продолжает играть цистоскопия. Цистоскопия дает возможность констатировать наличие опухоли, запечатлеть ее полноцветное изображение, определить анатомическую форму роста и размеры новообразования, а также уточнить состояние непораженной слизистой оболочки и степень вовлечения в патологический процесс наиболее важных в функциональном отношении структур (треугольника Лъето, устьев мочеточников, шейки мочевого пузыря). В случае множественных очагов поражения каждый из них может быть охарактеризован в отдельности.

Выявляемые при цистоскопии опухоли по характеру роста принято делить на три группы: экзофитные (растущие в просвет пузыря), эндофитные (инфильтративные), смешанные.

Экзофитные опухоли, как правило, распознаются легко, в то время как при эндофитном раке мочевого пузыря интерпретация эндоскопической картины может представлять большие трудности.

При раке *in situ* цистоскопическая картина, к сожалению, не имеет специфических черт и может быть абсолютно нормальной. Диагноз карциномы *in situ* может быть установлен только на основании морфологических методов исследования.

Существенное улучшение визуализации мелких опухолей достигается применением *метода флюоресцентной цистоскопии*. Принцип исследования заключается в избирательном накапливании клетками опухоли вводимого в полость мочевого пузыря фотосенсибилизатора-5 аминолевулиновой кислоты (5 АЛК), что при облучении источником синего цвета с определённой длиной волны обуславливает их интенсивное красное свечение. Метод характеризуется высокой чувствительностью в распознавании уротелиальных новообразований (96,5 %), однако его существенным недостатком является большое число ложноположительных результатов, достигающее 38 %. В настоящее время исследование с помощью флюоресцентной цистоскопии не является стандартным методом диагностики и её применение носит статус клинического эксперимента.

Биопсия мочевого пузыря преследует несколько целей:

- морфологическое подтверждение диагноза;
- определение уровня гистологической дифференцировки опухоли;
- выяснение глубины инвазии опухоли стенки мочевого пузыря (определение Т).

Биопсия может быть осуществлена либо с помощью вводимых через цистоскоп щипцов (так называемая «холодная биопсия»), либо посредством трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР биопсия). Достоинством «холодной биопсии» является отсутствие термических коагуляционных повреждений, взятых для исследования кусочков ткани. «Холодная» биопсия может использоваться для поиска очагов рака *in situ*. При этом иногда выполняется биопсия случайно выбранных участков слизистой оболочки мочевого пузыря (рандомизированная биопсия), так как изменения цистоскопической картины при карциноме *in situ* часто отсутствуют. Возможности «холодной биопсии» ограничены получением маленьких кусочков ткани с поверхности слизистой оболочки. Поэтому метод не позволяет ответить на вопрос о глубине опухолевой инфильтрации стенки мочевого пузыря.

ТУР биопсия - необходима для суждения об уровне инвазии, в частности, о распространении опухоли на мышечные слои. При этом одновременно с получением материала для гистологического исследования нередко удаётся осуществить, так называемую, «тотальную биопсию» - удаление опухоли в пределах здоровых тканей, т.е. операция из диагностической превращается в лечебную.

Цитологическое исследование осадка мочи (или промывной жидкости) также позволяет получить морфологическое подтверждение диагноза опухоли мочевого пузыря. Достоинствами метода являются: неинвазивность, высокая достоверность результатов (от 40 % до 83 %) и относительная деше-

визна. Эти качества предопределили широкое использование метода для скрининга рака мочевого пузыря, диагностики карциномы *in situ* и мониторинга после лечения поверхностных опухолей. Материал для цитологического исследования - осадок мочи. Чувствительность метода различна для опухолей разной дифференцировки. При высоко дифференцированных опухолях, по разным данным, чувствительность составляет от 20 до 40 %. При умеренно дифференцированных опухолях - от 20 до 50 %. При низко- и недифференцированных - от 60 до 90 %. Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке *in situ* (более 90 %).

Выявление опухолевых маркеров рака мочевого пузыря в моче. Это направление в диагностике новообразований мочевого пузыря активно развивается в последние десятилетия. К числу маркеров, получивших наибольшую известность, относятся:

- антиген опухолей мочевого пузыря (ВТА);
- протеин ядерного матрикса (NMP 22);
- продукты деградации фибриногена;
- уровень теломеразы;
- цитокератин СК20.

В клинических исследованиях наибольшее внимание уделяется методам определения в моче специфического антигена, ассоциированного со злокачественной опухолью мочевого пузыря (bladder tumor antigen, ВТА). Предложены две методики (тесты), основанные на использовании моноклональных антител. Они являются простыми и доступными, не требуют специальной лаборатории. При необходимости, могут быть осуществлены пациентом самостоятельно. Данный тест может быть рекомендован для скрининга больных раком мочевого пузыря.

Другим хорошо изученным маркером является NMP 22 (белок матрикса ядер), обнаруживаемый в моче при десквамации и лизисе клеток уротелия на фоне развития рака мочевого пузыря. Тест по его определению реализован как экспресс-метод качественного анализа и также может быть использован для скрининга. Остальные тесты находятся в стадии изучения.

Трансабдоминальная ультразвуковая томография является одним из главных компонентов обследования по поводу рака мочевого пузыря. Преимуществами методики являются: безопасность, возможность отчетливо визуализировать большинство опухолей, расположенных в области боковых стенок мочевого пузыря, возможность оценить состояние почек, верхних мочевых путей и зон метастазирования. Недостатки метода: плохо выявляются опухоли, расположенные в области передней стенки, шейки мочевого пузыря и треугольника Льево (в таких случаях прибегают к трансректальной и трансвагинальной ультрасонографии).

Трансректальная и трансвагинальная ультрасонография. Достоинством методов является возможность визуализации зон, недоступных при трансабдоминальной ультразвуковой томографии. Существует также и трансуретральный метод диагностики, однако он считается инвазивным и

редко применяется в практике. Ультразвуковые исследования незаменимы в тех случаях, когда из-за связанной с гематурией непрозрачности оптической среды невозможно применение цистоскопии.

Рентгеновская компьютерная томография может применяться для выявления первичной опухоли мочевого пузыря и ее метастазов. К сожалению, возможности метода в оценке степени интрамуральной инвазии весьма ограничены.

Магнитнорезонансная томография позволяет получить достаточно обширную информацию о глубине инфильтрации опухолью стенки мочевого пузыря. Кроме того, важным достоинством МРТ является возможность выявлять на самых ранних стадиях очаги метастатического поражения костей.

Экскреторная урография применяется для оценки выделительной функции почек и состояния верхних мочевых путей (в частности, с целью исключения синхронно развившихся опухолей лоханки и мочеточника).

ГЛАВА V. ЛЕЧЕНИЕ

Определяющим моментом при выборе метода лечения и определении прогноза является подразделение опухолей мочевого пузыря на поверхностные (Tis-Ta-T1) и инвазивные (T2-T3-T4). Кроме того, существенное влияние на лечебную тактику оказывает выделение в группе поверхностных опухолей Tis. Carcinoma in situ (CIS) является интраэпителиальной опухолью, для клеток которой характерно отсутствие способности к адгезии. Потеря межклеточных связей является причиной агрессивного клинического течения данной опухоли, характеризующейся крайне высоким риском прогрессии с развитием инвазии стенки мочевого пузыря и диссеминацией опухолевого процесса. Степень гистопатологической дифференцировки также является значимым прогностическим фактором и влияет на выбор тактики лечения.

Лечение рака мочевого пузыря Ta и T1 стадий.

Оптимальным методом лечения поверхностного рака Ta и T1 стадий является *трансуретральная резекция (ТУР)* мочевого пузыря. При этом производится последовательная резекция экзофитного компонента, а затем ножки и основания опухоли с помощью петли резектоскопа. ТУР необходимо выполнять таким образом, чтобы максимально сохранить архитектуру стенки органа и соотношения опухоли со всеми ее слоями. С целью повышения радикальности выполняемого вмешательства возможно применение флюоресцентного контроля, основанного на появлении в синем свете красного свечения опухоли, индуцированного 5-аминолевулиновой кислотой. Биопсия неизменной слизистой должна выполняться во всех случаях при положительном результате цитологического исследования мочи, даже при отсутствии опухоли или наличии непапиллярного новооб-

разования мочевого пузыря. Все удаленные ткани подвергаются гистологическому исследованию. Кусочки опухоли и подозрительные в отношении опухолевого роста участки стенки мочевого пузыря должны быть промаркированы с целью адекватной оценки степени распространенности опухолевого процесса. С целью правильного установления стадии T необходимо раздельное изучение экзофитного компонента и основания опухоли.

Основными осложнениями ТУР мочевого пузыря являются интра- и послеоперационное кровотечение и перфорация мочевого пузыря.

Открытая резекция мочевого пузыря. Показаниями к выполнению являются:

- 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 5 см;
- достаточная ёмкость и функция мочевого пузыря.

Резекцию также выполняют у пожилых больных с отягощённым соматическим состоянием. При резекции мочевого пузыря желательно производить двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. При расположении опухоли вблизи устья мочеточника формируют уретеронеоцистоанастомоз. При выборе метода дальнейшего лечения больных раком мочевого пузыря T_a и T₁ стадий необходимо принимать во внимание риск развития рецидива и прогрессирования опухолевого процесса, возможность развития побочных эффектов и соотношение цена-эффективность. Частота рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, даже после адекватного лечения, очень высока и достигает 30-80 %. Риск рецидивирования и прогрессии может быть предсказан на основании клинических и морфологических данных.

Факторы прогноза развития рецидива, в порядке убывания значимости, следующие:

1. Количество опухолей на момент установления диагноза.
2. Частота рецидивов в предшествующий период; рецидив через 3 месяца после лечения.
3. Размер опухоли: чем больше опухоль, тем выше риск рецидива.
4. Степень гистопатологической дифференцировки опухоли.

Наиболее важным прогностическим значением развития инфильтративного роста обладают степень анаплазии и стадия T опухоли.

Основываясь на упомянутых прогностических факторах, все поверхностные опухоли мочевого пузыря могут быть разделены на *следующие группы риска:*

- группа низкого риска: единичные опухоли T_aG₁ менее 3 см в диаметре;
- группа высокого риска: T₁G₃, множественные или часто рецидивирующие опухоли, T_{is};

- группа умеренного риска: остальные поверхностные опухоли Та-1, G1-2, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Во всех случаях непосредственно после ТУР мочевого пузыря показано внутрипузырное введение химиопрепаратов. Это позволяет снизить риск развития рецидива на 50 %. Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано. Больным, относящимся к группам умеренного и высокого риска развития рецидива, требуется проведение 4-8-недельного курса внутрипузырной БЦЖ- или химиотерапии. Показанием к тому, чтобы отложить или остановить лечение, является тяжелая дизурия. В основном, профилактическое влияние интравезикальной терапии реализуется непосредственно после ее проведения. Поэтому в случаях отсутствия развития рецидива более чем через 6 месяцев после вмешательства, дальнейшее применение внутрипузырной терапии не показано.

Адьювантная внутрипузырная БЦЖ-терапия, впервые предложенная Morales в 1976 г., обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адьювантного лечения данной категории больных. Вакцина БЦЖ представляет собой взвесь жизнеспособных бацилл Кальмета-Герена. Механизм ее противоопухолевого действия окончательно не изучен. Однако известно, что в его основе лежит индукция местного иммунного ответа, в котором задействованы макрофаги, Т-лимфоциты и ряд цитокинов. Адьювантная БЦЖ-терапия позволяет снизить частоту рецидивов поверхностного рака после ТУР мочевого пузыря, а также увеличить специфическую выживаемость данной группы больных.

Наиболее распространенным осложнением БЦЖ-терапии является цистит, который развивается у 90 % больных. В 40 % наблюдений отмечают появление макрогематурии. Более серьезными побочными эффектами являются фебрильная лихорадка (3%), гранулематозный простатит (0,9 %), пульмонит и гепатит (0,7 %). БЦЖ-сепсис имеет место у 0,4 % пациентов. В литературе описано несколько летальных исходов при развитии данного осложнения внутрипузырной БЦЖ-терапии.

Тяжелые местные, а также системные осложнения БЦЖ-терапии требуют проведения терапии противотуберкулезными препаратами (изониазид в дозе 300 мг в сутки, рифампицин в дозе 600 мг в сутки, этамбутол в дозе 1200 мг в сутки). Специфическое лечение БЦЖ-цистита проводят до момента исчезновения клинических симптомов и, затем, в течение 2 недель после исчезновения жалоб. При генерализации инфекционного процесса противотуберкулезная терапия применяется до 6 месяцев.

Препаратом выбора для проведения внутрипузырной химиотерапии является противоопухолевый антибиотик - митомицин С. Стандартная лечебная доза данного химиопрепарата не определена. В большинстве случаев внутрипузырно вводится от 20 мг до 40 мг митомицина С, разведенного 20-40 мл дистиллированной воды. Ранняя профилактическая интравезикальная терапия митомицином С позволяет снизить риск рецидивирования поверх-

ностного рака мочевого пузыря на 15%. Митомицин С позволяет добиться результатов, аналогичных таковым при проведении профилактической иммунотерапии. Кроме того, с целью профилактики рецидивов рака мочевого пузыря возможно применение ТиоТЭФа и доксорубицина, значительно уступающих митомицину С и вакцине БЦЖ по эффективности.

В случаях наличия субтотального и тотального поверхностного поражения мочевого пузыря, невозможности выполнить радикальную ТУР и противопоказаниях к цистэктомии, возможно проведение 6-8-недельных курсов лечебной внутривезикулярной химиотерапии. Частота достижения полной регрессии при применении митомицина С составляет 39%, тиоТЭФа - 27%. Наличие резидуальной опухоли после проведения внутривезикулярной химиотерапии является показанием к выполнению ТУР мочевого пузыря.

Лечение carcinoma in situ мочевого пузыря.

Стандартным лечением рака мочевого пузыря *in situ* является проведение шести еженедельных внутривезикулярных инстилляций вакцины БЦЖ. Полная ремиссия отмечается в 70 % случаев. При сохранении положительных результатов цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптата слизистой, показано проведение дополнительного курса внутривезикулярной БЦЖ-терапии. Применение второго курса иммунотерапии позволяет добиться полного эффекта еще у 15 % больных. С целью предотвращения рецидива назначается поддерживающая терапия в виде ежемесячных инстилляций в течение 36 месяцев. При неэффективности второго курса лечения, а также при раннем развитии рецидива показано выполнение цистуретрэктомии ввиду бесперспективности дальнейшего консервативного лечения.

Радикальная цистэктомия в настоящее время является стандартом лечения инвазивных опухолей. Показаниями к цистэктомии являются:

- инвазивный рак мочевого пузыря T2-4aN0-xM0;
- часто рецидивирующие поверхностные опухоли, не излеченные с помощью ТУР и внутривезикулярной терапии;
- рак *in situ*, не излеченный БЦЖ-терапией;
- опухоли T1G3;
- прогрессирующие распространенные поверхностные новообразования;
- множественные опухоли мочевого пузыря.

Радикальная цистэктомия подразумевает удаление мочевого пузыря единым блоком с простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками у женщин. Также удаляется проксимальный отдел уретры, удаление мочеиспускательного канала считается необходимым при поражении шейки мочевого пузыря у женщин и простатического отдела уретры у мужчин. Радикальная цистэктомия также может включать тазовую лимфаденэктомию с обеих сторон. Лимфодиссекцию начинают на 2 см выше уровня бифуркации аорты, удаляются общие, наружные и внутренние подвздошные, а также запирательные лимфоузлы с обеих сторон,

что позволяет получить дополнительную информацию, касающуюся прогноза заболевания. Лечебная роль лимфодиссекции при раке мочевого пузыря не подтверждена в рандомизированных исследованиях.

Цистэктомия является травматичным хирургическим вмешательством, сопровождающимся значительным количеством послеоперационных осложнений (11-70 %): длительный парез кишечника (6-70 %), недостаточность уретро-резервуарного анастомоза (19%), недостаточность межкишечного анастомоза (4-12 %). Послеоперационная летальность колеблется от 1 % до 4 %.

Отведение мочи после полного удаления мочевого пузыря является основным вопросом, от решения которого зависит последующее качество жизни больных. *В настоящее время существуют три основных метода отведения мочи после цистэктомии:*

- наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухой» или «влажной» стомы);
- внутреннее отведение мочи в непрерывный кишечник;
- создание кишечных резервуаров, обеспечивающее возможность контролируемого мочеиспускания.

Наиболее типичные операции.

Операция Брикера (уретероилеокутанеостомия). 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 Стюдера (формирование ортотопического резервуара). Выполняют радикальную цистэктомию. Выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 55-60 см. Из детубулязированных 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. Операция Брикера (создание илеального кондуита) была предложена в 1950 г. и до сих пор широко применяется в клинической практике, являясь стандартом, с которым сравниваются результаты других операций деривации мочи. Операция Брикера обеспечивает удовлетворительные функциональные результаты. Однако в отдаленном послеоперационном периоде у 20 % больных развиваются стриктуры стомы. В 30 % случаев отмечается дилатация чашечно-лоханочной системы, хронический пиелонефрит.

Основным фактором, определяющим качество жизни после цистэктомии, является возможность контролировать выделение мочи. В связи с этим предложено множество вариантов удерживающих мочу резервуаров, которые пациент, по мере необходимости, опорожняет путем аутокатетеризации.

Для создания удерживающих резервуаров используются различные отделы желудочно-кишечного тракта: желудок, сегмент подвздошной кишки, илеоцекальный отдел, сигмовидная и прямая кишки.

Предложены многочисленные варианты создания удерживающих мочу механизмов:

- инвагинационный клапан на отводящем из резервуара сегменте кишки, суживание отводящего сегмента подвздошной кишки и Боугиниевой заслонки специальными швами (Indiana pouch);
- инвагинирование отводящего сегмента кишки и проведение инвагината через Боугиниеву заслонку (Mainz pouch);
- использование аппендикса, проведенного через подслизистый тоннель.

С целью профилактики развития пиелонефрита дистальные отделы мочеточников имплантируются в резервуар с использованием антирефлюксных методик.

При формировании удерживающих резервуаров у 12 % пациентов развиваются ранние, у 37 % - поздние осложнения. Основными осложнениями в отдаленном послеоперационном периоде являются стриктура и/или обструкция мочеточников, недержание мочи, сложности аутокатетеризации, формирование конкрементов в полости резервуара. Достаточно часто у данной категории больных отмечаются метаболические расстройства.

Как уже говорилось выше, замещение мочевого пузыря участками тонкой и толстой кишки с формированием анастомоза между кондуитом и уретрой является операцией выбора, но не всегда осуществимой. Невыполнима она в следующих случаях:

- при опухолевом поражении уретры;
- при рубцовых и постлучевых изменениях мочеиспускательного канала;
- при возникновении в ходе операции осложнений, приводящих к невозможности выполнения первичной пластики;
- в ситуациях, когда выполнение цистэктомии и пластики в один этап невозможно (кровотечение с выраженной анемией, блок верхних мочевыводящих отделов, тяжелые сопутствующие заболевания, сомнения в радикальности операции).

В подобных случаях необходимо выполнять цистэктомию с формированием кондуита и отведением мочи, минуя мочеиспускательный канал. В тех случаях, когда опухолевый процесс не распространяется на проксимальный отдел уретры, для формирования искусственного мочевого пузыря используют различные отделы тонкой, толстой кишки или илеоцекального угла с наложением неоцистоуретроанастомоза.

Крайне трудной проблемой является формирование искусственного мочевого пузыря из тонкой и толстой кишки в тех случаях, когда использование с пластической целью уретры по тем или иным причинам невозмож-

но. В этом случае операцией выбора остается формирование ректального мочевого пузыря либо один из способов создания мочеприемника из подвздошной, либо сигмовидной кишки с использованием анального сфинктера или мышц тазового дна, который имел бы достаточную емкость и замыкательный аппарат, предотвращающий бесконтрольное отхождение мочи. Предложенные варианты хирургических вмешательств позволяют в ряде случаев успешно решить данную проблему.

Рецидивы наиболее часто развиваются в течение 24 месяцев после операции. Возможно появление рецидивных опухолей в полости малого таза (15-20 %), а также метастазов в регионарные лимфоузлы (10-15 %) и отдаленных метастазов. Кроме того, надо принимать во внимание риск прогрессирования опухоли в уретре (5-13 %) и, редко, верхних мочевых путях (1-3 %).

Пятилетняя выживаемость после цистэктомии составляет 40-60 %. Независимыми факторами, влияющими на прогноз, являются только стадия T и наличие регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость больных при стадии pTis составляет 78-100 %, pT1 - 69-95 %, pT2 - 63-70 %, pT3a - 47-53%, pT3b - 31-33 %, pT4 - 19-28 %. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы резко ухудшает прогноз: 5 лет переживает только 7 % пациентов со стадией N+.

Лучевая терапия.

Лучевая терапия является альтернативным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты облучения уступают таковым при использовании хирургического вмешательства. Поэтому лучевая терапия проводится пациентам, имеющим противопоказания к цистэктомии или отказавшимся от операции. Однако в ряде стран облучение остается методом выбора при инфильтративных опухолях.

Радикальная лучевая терапия применяется при раке мочевого пузыря T1-4N0M0. Проведение облучения возможно при достаточной емкости и сохранной функции мочевого пузыря, отсутствии тяжелой мочевой инфекции, предшествующих воспалительных заболеваний органов таза или хирургических вмешательств на них, повлекших за собой развитие выраженного спаечного процесса.

Предоперационная лучевая терапия в РОД 4-6 Гр, СОД 16-18 Гр может быть использована при поверхностном раке мочевого пузыря. При ее проведении снижается частота рецидивов заболевания. Лучевая терапия инвазивного рака мочевого пузыря применяется как самостоятельный метод, а также в комбинации с операцией и химиотерапией.

Показанием к радикальному курсу служит, как правило, невозможность радикального оперативного вмешательства из-за местной распространенности процесса, тяжелых сопутствующих заболеваний. В ряде стран (Англия, Канада) она является традиционным методом лечения. Используют РОД 1,8 - 2 Гр, СОД 60-70 Гр.

Солидные опухоли, являющиеся, как правило, более злокачественными, лучше отвечают на лучевую терапию, чем папиллярные или со смешанным ростом. Но солидные опухоли чаще метастазируют. Предоперационная лучевая терапия имеет своей целью снижение жизнеспособности опухолевых клеток, уменьшение размеров опухоли, создание условий для абластичного выполнения операций. Чаще применяется СОД 40-45 Гр. При этом облучение может проводиться как высокими фракциями (4Гр x 5 дней), так и обычным фракционированием.

Работа Поллака - перед облучением проводили ТУР с целью максимального удаления опухоли. Доза облучения 50 Гр, в последующем проводили цистэктомия. У 65 % отмечено уменьшение стадии заболевания, 42 % полное морфологическое излечение.

Радикальный курс предусматривает подведение очаговых доз 60-70 Гр, паллиативный - 30-40 Гр. При комбинированном лечении, включающем предоперационное облучение, очаговые дозы составляют 40-45 Гр, послеоперационное облучение - 50-60 Гр, пред- и послеоперационном - соответственно 40-45 и 30-40 Гр. Следует отметить, что радиочувствительность опухолей мочевого пузыря широко варьирует в зависимости от гистологической структуры и возрастает последовательно: папиллома, переходо-клеточный рак, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, анаплазированный рак.

При сочетанной терапии на первом этапе осуществляют внутриволостное облучение через введенный в мочевой пузырь и визуально сориентированный цистостат, разовая очаговая доза 3-3,5 Гр, суммарная очаговая доза 30-35 Гр, облучение проводят через день. На втором этапе осуществляют дистанционную лучевую терапию традиционным методом до суммарной очаговой дозы 60-65 гр. При комбинированной терапии операцию производят через 2-3 дня после окончания предоперационной внутриволостной терапии. Метод оказался весьма эффективным.

Необходимость в послеоперационной лучевой терапии возникает после выполнения недостаточно радикальной операции или возникновения у хирурга сомнений в ее радикальном проведении. В этом случае принципиально важным моментом является определение суммарной очаговой дозы для получения ожидаемого эффекта. Как оказывает многолетний опыт, эта доза составляет 50-60 Гр при традиционном фракционировании дозы или эквивалентна этим значениям доз при других способах фракционирования. Важным этапом перед началом облучения является выбор объема тканей, подлежащих облучению (т.е. выбор лечебной мишени). В этот объем должны входить первичная опухоль и регионарные лимфатические узлы, расположенные в малом тазу ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Верхний край мишени обычно располагается на середине крестцово-подвздошного сочленения или, иногда, между пятым поясничным и первым крестцовым позвонками. Последнее зависит от распространенности первичной опухоли и ее лимфогенных метастазов. Нижний край мишени

лежит на линии, соединяющей нижние края obturatorных отверстий. В случаях диффузного опухолевого поражения шейки мочевого пузыря или простатической части уретры, он спускается на уровень линии, соединяющей нижние края седалищных бугров. Для надежного облучения всех регионарных лимфатических узлов, в объем облучения необходимо включать весь малый таз до костных стенок его с захватом на 1,5 см костной ткани. Латеральные границы мишени: задний их край находится минимум 3 см позади задней поверхности опухолевого очага, которая определяется при пальпации или на компьютерных томограммах (при этом, по возможности, из зоны облучения исключается задняя часть прямой кишки), передний - это передняя стенка мочевого пузыря. Из-за вариации степени растяжения мочевого пузыря, рак этой локализации можно отнести к подвижной мишени, подобно опухоли легкого. В зависимости от терапевтических целей мочевой пузырь во время облучения может быть пустым или наполненным. При начальном этапе лучевой терапии, когда необходимо облучение всего пораженного органа и тазовых лимфатических узлов, мочевой пузырь рекомендуется опорожнить. Далее, в период уменьшения лечебной мишени до размера первичной опухоли и, особенно, при раках, расположенных в основании мочевого пузыря или в зоне его шейки, облучение следует продолжить при наполненном пузыре. Это позволяет исключить из зоны прямого лучевого воздействия часть мочевого пузыря, а также тонкий кишечник, вытесняемый из таза пузырем, что значительно снижает опасность лучевых повреждений этих органов. Уменьшение размеров лечебной мишени обычно производится после подведения дозы 45-50 Гр (при 1,8-2 Гр за фракцию).

Брахитерапия является альтернативой дистанционной лучевой терапии при солитарных опухолях менее 5 см в диаметре. Данный метод позволяет подвести источники облучения непосредственно к новообразованию, что создает условия для максимального повреждения опухоли при минимальном воздействии на окружающие ткани. Внутритканевая терапия позволяет достичь оптимального соотношения между общей и очаговой дозами. Применяются методики введения постоянного радиоактивного источника (Au98) и удаляемых гибких источников (Cs137, Ir192, Ta182). В настоящее время широко исследуется роль симультанной химиотерапии в качестве индуктора эффекта облучения.

У большинства больных, получающих лучевую терапию на область таза, развиваются энтерит, проктит, цистит. Обычно данные осложнения умеренно выражены и купируются самостоятельно. Эректильная дисфункция появляется у 2/3 мужчин, получающих лучевую терапию.

Полная регрессия отмечается у 30 %-50 % больных инвазивным раком мочевого пузыря, подвергнутых облучению. Выполнение TUR мочевого пузыря перед началом лучевой терапии улучшает местный эффект лечения. Факторами, коррелирующими с высокой эффективностью консервативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря, являются небольшие

размеры опухоли, отсутствие гидронефроза, радикальное выполнение ТУР мочевого пузыря и полный эффект индукционного лечения. Частота рецидивирования после облучения по радикальной программе составляет около 50 %.

Лучевая терапия обеспечивает удовлетворительную 5-тилетнюю выживаемость, достигающую 24-46 %. Прогноз заболевания зависит от стадии Т: отдаленная выживаемость при стадии Т2 составляет 26-59 %, Т3а - 35-52 %, Т3в - 23-29 %. Кроме того, на продолжительность жизни пациентов, получавших лучевую терапию, влияют степень анаплазии, размер и локализация опухоли, состояние верхних мочевыводящих путей. Неполная регрессия опухоли, а также появление рецидива являются показанием к выполнению цистэктомии. Выполнить радикальную спасительную цистэктомию после попытки радикальной лучевой терапии удастся в 80 % случаев. При этом 5-тилетняя выживаемость оперированных больных составляет 35-50 %.

Химиотерапия.

В настоящее время активно исследуется роль неоадьювантной, адьювантной, сочетанной с облучением и проводимой в монорежиме химиотерапии.

Неоадьювантную химиотерапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением. Цели неоадьювантной химиотерапии:

- уменьшение объёма опухоли;
- воздействие на субклинические микрометастазы;
- повышение резектабельности опухоли;
- повышение выживаемости.

Главное преимущество неоадьювантной химиотерапии - возможность оценить её воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения. Неоадьювантная химиотерапия играет важную роль в последующем решении об органосохраняющем лечении. Показание к неоадьювантной химиотерапии - стадии Т2-Т4а рака. Рекомендованная схема: 3 курса MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин). В рандомизированных исследованиях не подтверждено, что неоадьювантная химиотерапия увеличивает выживаемость, однако ее эффективность является прогностически значимым фактором. Отдельным больным инвазивным раком проведение неоадьювантной химиотерапии позволяет сохранить мочевой пузырь.

Большинство исследователей не выявили преимущества выживаемости при применении адьювантной химиотерапии. Адьювантная химиотерапия при инвазивном раке мочевого пузыря обеспечивает 3-х летнюю безрецидивную выживаемость, достигающую 56 %. Адьювантную химиотерапию проводят после радикальной операции и получения результатов гистологического исследования. Лечение подлежат больные со стадией pT2b-4N0-1M0, соматически сохранные, способные перенести не менее 4 курсов химиотерапии. Проводились рандомизированные исследования с примени-

ем различных схем адъювантной химиотерапии, в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная операция). Рекомендованы режимы M-VAC, цисплатин /гемцитабин. При раке мочевого пузыря с отдаленными метастазами долгое время наиболее эффективным методом лечения являлось проведение полихимиотерапии по схеме M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). При этом отдаленная выживаемость достигает 15-20 %; в группе пациентов с висцеральными метастазами – 15 %, у больных с поражением лимфоузлов - 30%. Средняя продолжительность жизни составляет 13 месяцев. К сожалению, данный режим обладает выраженной токсичностью. Недавно введенная в клиническую практику схема, включающая гемцитабин и таксаны, позволяет добиться аналогичных результатов. При этом токсичность данного режима намного ниже, чем M-VAC. Кроме того, показано, что применение сочетания гемцитабина и таксанов позволяет добиться хорошего эффекта у пациентов, которым безрезультатно проводилось лечение M-VAC.

ГЛАВА VI. МАРКЕРЫ РЕЦИДИВА ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

При ведении больных с переходноклеточным раком мочевого пузыря уролог сталкивается с двумя важнейшими проблемами, обуславливающими необходимость длительного диспансерного наблюдения и профилактической иммуно- и химиотерапии. Это проблема рецидива опухоли после трансуретральной резекции и проблема прогрессирования, т.е. инвазия - переход опухоли из поверхностной в глубокую и метастазирование. Частота рецидивирования составляет 60-85 %, а прогрессия 20 % при папиллярном раке, раке *in situ* 30 %.

К причинам рецидива относятся очаги рака *in situ*, пропущенные при первой ТУР, возможность имплантации клеток при первой операции, неустраненные этиологические факторы.

Для выявления рецидивов выполняется послеоперационное наблюдение больных: контрольная цистоскопия через каждые 3 месяца в первые 1,5-2 года, 1 раз в 6 месяцев в последующие 2 года, в том числе с флюорохромами, гистопатологическое исследование, исследование на маркеры прогрессии и рецидивирования. Такой контроль позволяет надежно обнаружить рецидивные опухоли. Однако фиброцистоскопия наряду с преимуществами имеет и ряд недостатков, среди которых на первом месте стоит неудобство для больного, вероятность осложнений, в первую очередь инфекции, высокая стоимость, необходимость высококвалифицированного персонала. По данным Y.Z. Almallah и соавт., риск развития инфекции, даже после гибкой цистоскопии, составляет 10 %.

Тем не менее, золотым стандартом обнаружения рецидива поверхностного переходноклеточного рака мочевого пузыря является контрольная

цистоскопия с биопсией. С их помощью устанавливается стадия и степень дифференцировки опухоли, которые необходимы для прогноза и выбора метода лечения.

Конечной целью исследований, посвященных диагностике рецидива рака мочевого пузыря, является открытие такого маркера или комбинации маркеров, позволяющих отказаться от цистоскопии в послеоперационном периоде в пользу менее инвазивных лабораторных исследований мочи и крови. Для этого необходима высокая специфичность, т.к. в обратном случае тест будет давать много ложно-положительных результатов, а значит дополнительных цистоскопий. В тоже время маркер должен иметь достаточную чувствительность, по крайней мере, для низкодифференцированных опухолей G3 из-за высокой частоты прогрессии.

По цели определения опухолевые маркеры делятся на маркеры риска, скрининговые, диагностические, молекулярной классификации, прогностические, рецидива, инвазии и метастазирования. Скрининг на рак мочевого пузыря не проводится в связи с тем, что 70% впервые выявляемых опухолей поверхностные и прогноз для жизни благоприятный. Роль маркеров риска и молекулярной классификации спорна, поэтому остаются диагностические маркеры, маркеры рецидива, прогрессии и метастазов (табл. 1). По функции маркеры делятся на опухолевые антигены, антигены групп крови, онкогены и продукты их экспрессии, регуляторы клеточного цикла, маркеры пролиферации, маркеры ангиогенеза, молекулы клеточной адгезии, протеазы внеклеточного матрикса и базальной мембраны, пептидные факторы роста и их рецепторы, маркеры апоптоза. По исследуемому материалу маркеры рака мочевого пузыря делятся на тканевые, мочевые, сывороточные. Такое разделение в большой мере условно, потому что один и тот же маркер можно определить 2-3 методами в ткани, моче и крови. Кроме того, для многих маркеров доказана корреляция одновременно и с рецидивом и с прогрессией опухоли. Для качественного и количественного определения маркеров используются иммуногисто(cito-)химическое исследование, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА), *in situ* гибридизация, реакция латекс-агглютинации, автоматизированная цитометрия, реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР с обратной транскриптазой.

Тканевые маркеры определяются в основном с целью дифференциального диагноза, позволяющего установить происхождение низкодифференцированной опухоли. Наиболее изученными к настоящему времени являются белки регуляторы клеточного цикла (p53, pRb, mdm2, Ki-67), молекулы клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E кадгерин, катенин). Делаются попытки использовать p53 в качестве независимого прогностического фактора и оценки ответа на лечение. N.R. Malats и соавт. выполнили систематический обзор и мета-анализ 430 первичных исследований последнего десятилетия, посвященных прогностической роли гиперэкспрессии и мутации p53 и пришли к выводу, что изменения p53 слабо предсказывают ре-

цидив, прогрессию и выживаемость при РМП в сравнении с обычными прогностическими факторами.

Таблица 1

Маркеры рака мочевого пузыря

Маркер		Метод определения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Microsatellite	Минисателитный анализ	ПЦР	82	89
CYFRA 21-1	Флюоресцентный РИА на цитокератин 21-1	ИФА	85	82
Lewis X	Льюис X антиген	Иммуоцитохимическая реакция	75	85
ImmunoCut	ИммуноЦит	Иммуофлюоресцентная реакция с тремя моноклональными антителами	67	75
NMP 22	Белок ядерного матрикса 22	ИФА	71	73
FISH	Флюоресцентная гибридизация in situ	Флюоресцентная гибридизация in situ	79	70
BTA stat	Антиген опухоли мочевого пузыря	Цветная реакция антиген-антитело	58	73
BTA trak		ИФА	71	66
Cytometry	Цитометрия	Проточная цитометрия	60	82
Quanticyt	Проточная цитометрия	Автоматизированная проточная цитометрия	58	76
FDP	Продукты распада фибрин-фибриногена	РНГА, реакция латекс-агглютинации	54	61
Telomerase	Теломераза	ПЦР	39	Нет данных
Cytokeratin 20	Цитокератин 20	ПЦР с обратной транскриптазой	85	76
UBC	Цитокератин мочевого пузыря	ИФА	60	87
BTA	Антиген опухоли мочевого пузыря	Реакция латекс-агглютинации	48	92
TPS	Тканевой полипептидный специфический антиген	ИФА	65	83
Cytology	Цитологическое исследование осадка мочи	Цитоскопия	35	94

Источники: B.R. Konety и соавт. [8] ; van B.W. Rhijn и соавт. [35].

Сывороточные маркеры применяются для диагностики гематогенных и лимфогенных метастазов. Из них чаще упоминается уроплакин II, цитокератин 20 и РЭФР. Исследованиями Y. Mizutani и соавт. была установлена связь сывороточных уровней остеопротегерина и ингибиторов апоптоза sFas, sFas (L) с удлинением безрецидивного послеоперационного промежутка. Однако для оценки чувствительности и специфичности требуются дополнительные исследования, включающие сравнение с цистоскопией.

Классификация маркеров рака мочевого пузыря.

1. По функции:

- Опухолевые антигены: T138.
- Антигены групп крови: АВО, Льюис X.
- Онкогены и продукты их экспрессии: c-H-ras, c-мус, her-2/neu.
- Регуляторы клеточного цикла: p53, pRb, p21, mdm2, Ki-67.
- Маркеры пролиферации: Ki-67, PCNA (антиген ядра пролиферирующей клетки).
- Маркеры ангиогенеза: фактор роста (ФР) фибробластов, эпидермальный ФР, ФР эндотелия сосудов, тромбоспондин-1, ангиостатин, ИЛ-1, ИЛ-12.
- Молекулы клеточной адгезии: Е кадгерин, катенин, ICAM-1, VCAM-1, селектины, интегрины, десмосомы.
- Протеазы внеклеточного матрикса и базальной мембраны: ламинин Р1, катепсин D, матриксная металлопротеаза.
- Пептидные факторы роста и их рецепторы: ФР фибробластов, трансформирующий ФР, ФР эндотелия сосудов, рецептор эпидермального ФР (РЭФР).
- Маркеры апоптоза: Fas, sFas(L), bcl-2, bax.

2. По исследуемому материалу:

- Мочевые маркеры: NMP22, FISH, ИммуноЦит, CYFRA21-1, Льюис X, Минисателлит, FDP, Цитометрия, КвантиЦит, Цитокератин 20, BTA, TPS, теломераза, UBS.
- Сывороточные маркеры: muc7, sICAM, sCYFRA21-1, TPA, EGFR, p53, sFas(L), sCytokeratin20, остеопротегерин, p16, TGF β.
- Тканевые маркеры: p53, pRb, Ki67, PCNA, c-H-ras, c-мус, mdm2, c-jun, her2/neu, РЭФР, Е кадгерин.

3. По цели определения:

- Диагностические маркеры: Минисателлит, CYFRA21-1, Льюис X, ИммуноЦит, NMP22, FISH, BTA, Цитометрия.
- Маркеры рецидива: c-H-ras, c-мус, her-2/neu, basic FGF, VEGF, Е кадгерин, sFas(L).
- Маркеры прогрессии: c-H-ras, c-мус, her-2/neu, EGFR.
- Маркеры метастазов: Уроплакин II, цитокератин 20, РЭФР.

Мочевые маркеры наиболее широко используются в клинике. Большинство маркеров имеет чувствительность выше, в сравнении с цитологическим исследованием мочевого осадка. В тоже время все мочевые и сывороточные маркеры дают много ложноположительных результатов, обуславливая низкую специфичность и требуя назначения уточняющей цистоскопии. По мнению В.Р. Конеты и соавт., специфичность мочевых маркеров повышается при одновременном выполнении набора тестов или анализа одного маркера с цитологическим исследованием. Недавнее исследование показало, что лейкоцитурия, пиурия и гематурия вместе или по отдельности снижают специфичность мочевых маркеров в среднем на 10%. Более того, обсуждается влияние внутрипузырных инстилляций БЦЖ и химиопрепаратов на достоверность маркерных тестов. Отсюда можно выделить два пути повышения надежности маркерных исследований: комбинация двух и более анализов на маркеры рецидива, профилактика и лечение доброкачественных заболеваний мочевыводящих путей (цистита, пиелонефрита, доброкачественных опухолей, мочекаменной болезни, простатита).

Как считают van B.W. Rhijn и соавт., в настоящее время для выявления рецидива наиболее целесообразно применение следующих мочевых маркеров: минисателлитный анализ, флюоресцентный РИА на цитокератин 21-1, иммуноцитохимические анализы (ИммуноЦит, Льюис Х антиген), белок ядерного матрикса 22, флюоресцентная гибридизация *in situ*. Тем не менее, разрыв между открытыми маркерами и их внедрением в клинику остается.

Так, из 17 мочевых маркеров в США допущены к клиническому применению только 6. К сожалению, в России стандартные наборы не производятся, рутинно выполняется только цитологическое исследование осадка.

Таким образом, тканевые маркеры рака мочевого пузыря наряду со стадией, степенью дифференцировки, размером и количеством опухолей, локализацией опухоли могут быть использованы в качестве прогностических маркеров. Сывороточные и мочевые маркеры, хотя и имеют чувствительность и специфичность ниже, чем у тканевых маркеров, но не требуют инвазивных процедур и могут быть многократно определены у одного и того же больного для суждения о биологическом поведении опухоли (возникновении рецидива и прогрессии) и принятия клинических решений.

ГЛАВА VII. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Наблюдение за больными после ТУР мочевого пузыря.

Нерадикальное удаление опухоли, имплантация клеток рака в травмированную слизистую мочевого пузыря, а также быстрый рост эпителиальной опухоли приводят к высокой частоте рецидивирования переходноклеточного рака в течение первых трех месяцев после ТУР. Поэтому всем больным необходимо выполнение контрольной цистоскопии через 3 месяца после операции. При низкодифференцированных поверхностных опухолях рекомендуется производить повторную контрольную ТУР зоны резекции менее чем

через 3 месяца после хирургического вмешательства, следующее обследование может быть выполнено через 9 месяцев, а далее - ежегодно в течение 5 лет. При появлении рецидивной опухоли в 95 % случаев ее гистологические признаки аналогичны таковым у первичного новообразования.

Рутинное выполнение экскреторной урографии при динамическом наблюдении не требуется в связи с низкой частотой появления опухолей верхних мочевых путей у больных раком мочевого пузыря. Данный метод обследования показан пациентам с *carcinoma in situ* при сохранении положительных результатов цитологического исследования мочи.

Наблюдение за больными после радикальной цистэктомии.

В течение первого полугодия после радикальной цистэктомии обследование должно проводиться каждые 3 месяца, в течение следующих 1,5 лет - каждые 6 месяцев, далее - ежегодно. Контрольное обследование включает УЗИ полости малого таза, печени и почек, а также уретроскопию и рентгенографию органов грудной клетки.

Динамическое наблюдение.

Рекомендуют придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения.

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.

ГЛАВА VIII. ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от стадии процесса и характера проведённого лечения. После радикальной операции 5-летняя выживаемость достигает до 50 %. Наилучшие результаты наблюдают при комбинированном лечении (резекция мочевого пузыря с лучевой терапией). Пятилетняя выживаемость при стадиях Т 1-2 составляет 50-80 %, стадиях Т3-4 - 20-30 %.

Прогностические факторы.

По данным большинства авторов, наиболее часто рецидив после радикальной цистэктомии возникает в течение первых 2 лет. Наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на развитие рецидива, являются глубина прорастания опухоли, степень дифференцировки, вовлечение лимфатических узлов.

Рецидивы рака после резекции мочевого пузыря отмечаются в 56-65,5 % случаев. При этом возможно появление рецидивных опухолей на значительном расстоянии от зоны операции. Пятилетняя выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря после резекций различного объема составляет 32,5-79,4 %. Вероятность рецидивирования и продолжительность жизни пациентов зависят от стадии Т и степени анаплазии опухоли. Отмечено увеличение частоты рецидивов и уменьшение выживаемости после резекций мочевого пузыря при локализации новообразования в области шейки и треугольника Льюто.

Отдаленные результаты органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря улучшаются при использовании комбинированного подхода с проведением неoadъювантной лучевой, химио- или химиолучевой терапии.

Изменение отношения к вопросам качества жизни в последнее время определяет повышение интереса к органосохраняющему лечению инфильтративных опухолей. Качество жизни остается удовлетворительным при условии сохранения более 50 % объема органа. После операций большего объема накопительная и сократительная функции мочевого пузыря, как правило, нарушаются.

Радикальная цистэктомия с деривацией мочи - одно из сложнейших оперативных вмешательств в реконструктивной урологии, требующее от уролога знаний в нескольких смежных дисциплинах. Срок жизни пациентов при возникновении рецидива после радикальной хирургии рака мочевого пузыря - наименьший по сравнению с аналогичной ситуацией после нефрэктомии или радикальной простатэктомии. Стремление избавить пациента от рака и сохранить прежнее качество жизни заставляет продолжать поиски в хирургическом и консервативном лечении рака мочевого пузыря.

Кафедрой урологии Самарского государственного медицинского университета разработана математическая модель прогноза рака мочевого пузыря. Авторами выяснена роль экзогенных и эндогенных эпидемиологических факторов, влияние которых может привести к развитию рака мочевого пузыря. Достоверная корреляция риска заболевания ($R = 0,32$; F наблюдаемая = 114,85; F критическая = 6, 66) получена для пациентов, занятых на вредных профессиях: водители, сотрудники нефтеперерабатывающих предприятий, рабочие горячих цехов и анилиноокрасочных производств. Курение оказывает достаточно существенное влияние на возникновение рака мочевого пузыря, т.к. коэффициент корреляции = 0,51, а F наблюдаемая = 363,29, F критическая = 6,66. Возрастает и вероятность заболевания при преимущественном употреблении острой, соленой, копченой и консервированной пи-

щи и недостаточное потребление молочных продуктов, фруктов, овощей ($R = 0,23$, F наблюдаемая = 55,91, F критическая = 6, 66), а также выявлена достоверная корреляция ($R = 0,52$; F наблюдаемая = 368,99, F критическая = 6, 66) с количеством жидкости, выпиваемым человеком в сутки.

При анализе эндогенных факторов выяснено, что отягощенная онкологическая наследственность в значительной мере влияют на возникновение заболевания ($R = 0,24$, F наблюдаемая = 64,23, F критическая = 6, 66). Из предшествующих и сопутствующих заболеваний мочеполовой системы заслуживают внимание наличие патологии, приводящей к инфравезикальной обструкции ($R = 0,28$, F наблюдаемая = 86,22, F критическая = 6, 66).

Изучив влияние каждого фактора в отдельности, авторы оценили влияние комплекса факторов и их взаимовлияний на возникновение рака мочевого пузыря. С этой целью разработана математическая модель прогноза рака мочевого пузыря, учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. В качестве независимых переменных взяты эпидемиологические информативные признаки. Каждой из входящих переменных было присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления признака. В качестве зависимой переменной принято развитие рака мочевого пузыря. Из исследования были исключены те факторы, для которых не получено статистически достоверной корреляции (пол, возраст, употребление алкоголя, наличие хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы). Всего было использовано 6 признаков. При исследовании влияния информативных факторов на прогноз рака мочевого пузыря было использовано уравнение множественной линейной регрессии. При использовании на практике уравнения необходимо определить значения коэффициентов множественной линейной регрессии (a), для чего воспользовались методом наименьших квадратов.

В результате исследования коэффициент соотношения a для курения сигарет = 0,214. Таким образом, если пациент курит менее 10 сигарет в день, то $a_x = 0,427$; 10-20 сигарет – $a_x = 0,641$; 20-30 сигарет – $a_x = 0,854$; 30-40 сигарет – $a_x = 1,068$. При выкуривании более 40 сигарет в день $a_x = 1,282$. Минимальное значение a_x получено при достаточно значительном употреблении жидкости (более 3 л в сутки) и составило 0,332. При снижении количества воды a_x возрастает, соответственно для 2-3 литров = 0,663; 1,5-2 литра = 0,995; 1-1,5 литра = 1,327. Максимальное значение $a_x = 1,659$ отмечено при потреблении менее 1 литра жидкости. Наличие профессиональных вредностей (контакт с нефтепродуктами, анилиновыми красителями, горячие цеха) увеличивает a_x с 0,046 до 0,092. Присутствие заболеваний, приводящих к инфравезикальной обструкции, меняет значение a_x с 0,168 до 0,336. Особенности питания пациента также влияют на вероятность развития рака мочевого пузыря. Так, при сбалансированном питании $a_x = 0,06$, а при недостаточном употреблении в пищу молочных продуктов, фруктов и овощей значение возрастает до 0,12, при злоупот-

реблении острого, копченостей и соленостей - до 0,18. Максимальное значение ax (0,24) достигает в случае недостаточного употребления в пищу молочных продуктов, фруктов и овощей и избыточное употребление острой, копченой и соленой пищи. Коэффициент соотношения a для онкологического анамнеза = 0,028. Обнаружение у пациента доброкачественных новообразований другой локализации повышает ax до 0,055, при наличии у кровных родственников злокачественного образования ax = 0,083, рака мочевого пузыря – ax = 0,110. Если у пациента присутствует злокачественное новообразование другой локализации, то ax возрастает до 0,138.

Определен коэффициент множественной корреляции. Он оказался равным. Значение коэффициента корреляции проверено с помощью F распределения (F наблюдаемая = 135,82, F критическая = 2,02) и определена высокая степень связи между величинами. При помощи разработанной модели возможно оценивать степень риска развития рака мочевого пузыря. Так, имея величины коэффициентов, найденные по методу наименьших квадратов, для определения прогноза заболевания достаточно в уравнение линейной регрессии подставить отдельные значения признаков пациента в виде вектора x и вычислить y . Риск развития рака мочевого пузыря считается минимальным, если значение y менее 1,4; риск умеренный, когда число находится в интервале 1,5-2,4; высокий риск развития рака мочевого пузыря отмечается, если y превышает 2,5.

Таким образом, в результате исследования определен комплекс независимых эпидемиологических факторов, который лег в основу математической модели для оценки риска развития рака мочевого пузыря. Модель может быть использована для определения вероятности развития заболевания в клинической практике. Эти данные лежат в основе комплекса мер по первичной профилактике рака мочевого пузыря, позволяя для пациентов с высоким риском развития рака мочевого пузыря разработать индивидуальную адаптированную среду (смена профессии, отказ от курения, изменение рациона питания, увеличение объема потребляемой жидкости, устранение причин инфравезикальной обструкции).

Профилактика.

Профилактика рака мочевого пузыря состоит из мероприятий по устранению профессиональных вредностей химического производства: в первую очередь, исключают непосредственный контакт рабочих с химикатами, а также строго проводят их диспансеризацию. Радикальному лечению методом электрокоагуляции или хирургическому удалению подлежат все доброкачественные папилломы мочевого пузыря. Необходимо также своевременное лечение воспалительных заболеваний.

Проведенные в последнее время исследования выявили непосредственную связь рака мочевого пузыря с курением, поэтому отказ от курения является необходимой профилактической мерой для предупреждения разных онкологических заболеваний, в том числе и рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. С. 6-8.
2. Barentsz J.O., Witjes J.A., Ruijs J.H. What new in bladder cancer imaging //Urol. Clin. North. Am. 1997. Vol. 24. P. 583-602.
3. Cookson M.S. Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome // J. Urol. 1997. Vol. 158. P. 62-67.
4. Hautmann R.E. de Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up // J. Urol. 1999. Vol. 161. P. 422-427.
5. Heney N.M. Clinical signs and symptoms of bladder cancer. Genitourinary Oncology. 2nd ed. /Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scarding, W.U. Shipley [et al.]. USA: Lippincott Williams and Wilkins. 1999. P.279-281.
6. Ishak L., Ellis W.J. A comparison of the BTA stat and the BTA TRAK assays: two new tests for the detection of recurrent bladder cancer in urine //Urol. 1998. Vol. 159, N. 5. P. 34-41.
7. Landis S.H., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 1999. Vol. 49, N. 8. P. 31.
8. Martinez-Pineiro J.A. BCG vaccine in superficial bladder cancer: eight years later // Eur. Urol.- 1998.- Vol. 142.- P. 719.
9. Mills R.D. Studer U.D. Metabolic consequences of continent urinary diversion // J. Urol. 1999. Vol. 161. P. 1057-1066.
10. Oosterlinck W., Kurth K.H., Schroder F. et al. A prospective EORTC GU Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of Epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder //J. Urol. 1993. Vol. 149. P. 749-752.
11. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer //Eur. Urol. 2002. Vol. 41, N. 2. P. 105-112.
12. Ramakumar S., Bhuiyan J., Besse J.A. et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer (see comments) // J. Urol. 1999. Vol. 161, N. 2. P. 388-394.

*Расулов Родион Исмагилович
Дворниченко Виктория Владимировна
Шелехов Алексей Владимирович
Пономаренко Дмитрий Михайлович
Леявин Кирилл Борисович*

Рак мочевого пузыря

Пособие для врачей

Сдано в набор 16.09.09. Подписано в печать 21.09.09.
Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Печать трафаретная. Бумага SvetoCopi.
Усл. п. л. 2,3. Уч.-изд. л. 1,6 Тираж 100. Заказ 1/146.

Отпечатано в РИО ИГИУВа.
664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, к. 302. Тел. 46-69-26
E-mail: igiuvpress@yandex.ru