

## **Глава 30**

# **РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

30.1 Клиническая анатомия и физиология мочевого пузыря

30.2 Эпидемиология рака мочевого пузыря

30.3 Этиология рака мочевого пузыря

30.4 Классификация опухолей мочевого пузыря

30.5 Патологическая анатомия

30.6 Клиника рака мочевого пузыря

30.7 Методы диагностики рака мочевого пузыря

30.8 Дифференциальная диагностика рака мочевого пузыря

30.9 Лечение больных раком мочевого пузыря

30.10 Диспансерное наблюдение и реабилитация

30.11 Использованная литература – 13 источников

30.12 Иллюстрационный материал – 2 рисунка

### 30.1 Клиническая анатомия и физиология мочевого пузыря

Мочевой пузырь имеет форму овоида и располагается в переднем отделе малого таза. Передняя поверхность мочевого пузыря прилежит к симфизу и верхним ветвям лобковых костей, отделяясь от них рыхлым слоем соединительной ткани. Задняя поверхность мочевого пузыря граничит с ампулой прямой кишки, ампулами семявыносящих протоков, семенными пузырьками и конечными отделами мочеточников.

Сверху и с боков к мочевому пузырю прилежат отделенные от него брюшиной петли тонкой, сигмовидной, а иногда поперечно-ободочной и слепой кишки. Нижняя поверхность мочевого пузыря и начальный отдел мочеиспускательного канала охватываются предстательной железой. К боковым поверхностям мочевого пузыря на некотором протяжении примыкает семявыносящий проток.

В мочевом пузыре различают верхушку, тело, дно и шейку (часть мочевого пузыря, переходящая в мочеиспускательный канал). В подбрюшинном отделе он имеет выраженную висцеральную фасцию. Фиксация мочевого пузыря осуществляется за счет мочеполовой диафрагмы, передних отделов *m. levator ani*, *ligg. pubovesicale*, *puboprostatica*, *plicae umbilicales mediana et mediale*.

Мочевой пузырь имеет хорошо выраженные мышечный и подслизистый слои, вследствие чего слизистая оболочка образует складки. В области дна пузыря складки и подслизистый слой отсутствуют, здесь образуется треугольная площадка (*trigonum vesicae*). Вершина мочепузырного треугольника лежит спереди и соответствует внутреннему отверстию мочеиспускательного канала. В основании треугольника имеется межмочеточниковая складка, соединяющая устья обоих мочеточников. Непроизвольный сфинктер мочевого пузыря охватывает начальный отдел мочеиспускательного канала, произвольный сфинктер на уровне перепончатой части уретры.

В женском тазу мочевой пузырь лежит в полости малого таза глубже, чем у мужчин. Спереди он, как и у мужчин, примыкает к симфизу и фиксируется лобково-пузырными связками. Сзади к нему прилежит матка и в подбрюшинном пространстве – влагалище. Дно пузыря расположено на мочеполовой диафрагме.

**Артериальное кровоснабжение** мочевого пузыря осуществляется из системы внутренней подвздошной артерии. Одна *a. vesicalis superior* или две отходят чаще всего от необлитерированной части *a. umbilicalis*, *a. vesicalis inferior* – непосредственно от переднего ствола *a. iliaca interna*. В кровоснабжении также участвуют малые ветви obturatorной и нижней ягодичной артерий. У женщин в кровоснабжении мочевого пузыря также участвуют влагалищные артерии. Мочевой пузырь является сильно васкуляризированным органом с богатой сетью сосудистых анастомозов.

**Венозный отток.** Вокруг мочевого пузыря расположена богатая сеть венозных сплетений, преимущественно располагающихся между стенкой мочевого пузыря и адвентицией. Впадают они в *v. iliaca interna*. Венозные сплетения анастомозируют с ретропубикальным венозным сплетением и сплетением Санторини (*pl. Santorini*).

**Отток лимфы** осуществляется в наружные и внутренние подвздошные, obturatorные, паравезикальные и общие подвздошные лимфатические узлы. Имеется богатая лимфатическая анастомозная сеть между всеми тазовыми органами. Лимфатические сосуды мочевого пузыря у женщин образуют прямые связи с лимфатическими сосудами матки и влагалища в основании широкой связки матки и в регионарных подвздошных лимфатических узлах.

**Иннервация** мочевого пузыря осуществляется из пузырного сплетения (plexus vesicalis), располагающегося, главным образом, у места впадения мочеточников в мочевой пузырь. Нервные сплетения образуются из симпатического сплетения (plexus hypogastrici inferioris dexter et sinister) и парасимпатического nn. splanchnici pelvini. Симпатические импульсы вызывают расслабление детрузора и усиление тонуса сфинктера, а парасимпатические, вызывают сокращение детрузора и ослабление сфинктера.

За сутки человек выделяет в среднем около 1,5 л мочи, однако это количество непостоянно. Интенсивность мочеобразования колеблется в течение суток. Днем мочи образуется больше, чем ночью. Физическая нагрузка оказывает выраженное влияние на образование мочи. Так, при длительной работе уменьшается диурез.

**Цвет.** Моча – прозрачная жидкость светло-желтого цвета. При отстаивании в моче выпадает осадок, который состоит из солей и слизи.

**Реакция.** Реакция мочи здорового человека преимущественно слабокислая, рН ее колеблется от 5,0 до 7,0. Реакция мочи может изменяться в зависимости от состава пищевых продуктов. При употреблении смешанной пищи (животного и растительного происхождения) моча человека имеет слабокислую реакцию. При питании преимущественно мясной пищей и другими продуктами, богатыми белками, реакция мочи становится кислой; растительная пища способствует переходу реакции мочи в нейтральную или даже щелочную.

**Относительная плотность.** Плотность мочи равна в среднем 1,015-1,020. Она зависит от количества принятой жидкости.

**Состав.** Почки являются основным органом выведения из организма азотистых продуктов распада белка: мочевины, мочевой кислоты, аммиака, пуриновых оснований, креатинина, индикана. В нормальной моче белок отсутствует или определяются только его следы (не более 0,03%). Среди органических соединений небелкового происхождения в моче встречаются: соли щавелевой кислоты, поступающие в организм с пищей, особенно растительной; молочная кислота, выделяющаяся после мышечной деятельности; кетоновые тела, образующиеся при превращении в организме жиров в сахар. Глюкоза появляется в моче лишь в тех случаях, когда ее содержание в крови резко увеличено (гипергликемия). Появление эритроцитов в моче (гематурия) наблюдается при заболеваниях почек и мочевыводящих органов. В моче здорового человека и животных содержатся пигменты (уробилин, урохром), которые определяют ее желтый цвет. Эти пигменты образуются из билирубина желчи в кишечнике, почках и выделяются ими. С мочой выводится большое количество неорганических солей – около 15-25 г в сутки. Из организма экскретируются хлорид натрия, хлорид калия, сульфаты и фосфаты. От них также зависит кислая реакция мочи.

Моча непрерывно поступает в мочевой пузырь, что ведет к повышению давления в нем. Увеличение давления в мочевом пузыре до 1,177-1,471 Па (12-15 см водного столба) вызывает потребность в мочеиспускании. После мочеиспускания давление в пузыре снижается почти до 0.

## 30.2 Эпидемиология рака мочевого пузыря

По данным экспертов ВОЗ в 2002 году заболеваемость раком мочевого пузыря населения различных стран мира составила (мировой стандарт) 12,4 на 100 000 населения: у мужчин – 10,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, у женщин – 2,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>, соотношение мужчины/женщины равнялось 4/1.

Высокий уровень заболеваемости отмечен в таких странах, как Египет (54,0‰), Израиль (34,1‰), Венгрия (30,7‰), Польша (29,6‰), США (28,8‰) (таблица 1).

Низкий уровень заболеваемости отмечен в некоторых азиатских и африканских странах: Конго (1,0‰), Эфиопия (2,7‰), Вьетнам (3,0‰), Китай (4,8‰), Индия (3,9‰) (таблица 2).

В 2002 году смертность (мировой стандарт) от рака мочевого пузыря отмечена в 4,9‰.

В Казахстане общая заболеваемость составила 28,4‰, смертность – 12,6‰. Заболеваемость в странах СНГ представлена в таблице 3.

**Таблица 1. Высокий уровень заболеваемости (мировой стандарт)**

№	Страны	Уровень заболеваемости (‰)
1	Египет	54,0
2	Израиль	34,1
3	Венгрия	30,7
4	Польша	29,6
5	США	28,8

**Таблица 2. Низкий уровень заболеваемости (мировой стандарт)**

№	Страны	Уровень заболеваемости (‰)
1	Конго	1,0
2	Эфиопия	2,7
3	Вьетнам	3,0
4	Китай	4,8
5	Индия	3,9

**Таблица 3. Заболеваемость раком мочевого пузыря в странах СНГ (мировой стандарт)**

№	Страны	Уровень заболеваемости (‰)
1	Молдова	24,2
2	Российская Федерация	20,3
3	Украина	17,8
4	Беларусь	16,1
5	Эстония	16,1
6	Латвия	16,0
7	Киргизия	12,6
8	Казахстан	12,6
9	Туркмения	11,9
10	Грузия	10,1
11	Азербайджан	7,9
12	Таджикистан	6,0
13	Узбекистан	6,0

По данным показателей онкологической службы Республики Казахстан (2004), заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Республике

Казахстан составила 4,1 на 100 000 жителей в 2003 году и занимает 15 ранговое место. В 2005 году было выявлено 623 новых случаев указанной патологии. Удельный вес I-III стадий составил 46,5% и IV стадии – 7,2%. Одногодичная летальность составила 22,3%.

Среди регионов Казахстана высокий уровень заболеваемости отмечен в Костанайской ( $8,5^0/_{0000}$ ), Северо-Казахстанской ( $6,6^0/_{0000}$ ), Акмолинской ( $6,4^0/_{0000}$ ), Восточно-Казахстанской ( $5,3^0/_{0000}$ ) областях и городе Алматы ( $5,5^0/_{0000}$ ). Относительно низкий уровень отмечен в Южно-Казахстанской ( $1,3^0/_{0000}$ ), Мангистауской ( $1,4^0/_{0000}$ ), Атырауской ( $1,7^0/_{0000}$ ), Актюбинской ( $2,6^0/_{0000}$ ) и Жамбылской ( $2,6^0/_{0000}$ ) областях.

### 30.3 Этиология рака мочевого пузыря

Этиология новообразований мочевого пузыря неизвестна. Вместе с тем на сегодняшний день хорошо изучены некоторые этиологические факторы профессиональных опухолей мочевого пузыря, возникающих у работников ряда профессий, а также некоторые другие факторы риска.

**Профессия.** К настоящему времени установлено около 40 потенциально опасных профессий. Впервые предположения о профессиональном раке мочевого пузыря были доказаны Кейсом (1954). Было показано, что рабочие красильных производств при использовании вторичных ароматических аминов имеют риск заболеть раком мочевого пузыря в 10-50 раз более высокий, чем в среднем среди населения. Отмечено трехкратное повышение смертности от рака мочевого пузыря среди рабочих, контактирующих с 4-аминобифенилом, используемым в производстве смол и пластмасс. Возникновению рака мочевого пузыря способствует использование уже готовых красителей, хотя и в меньшей степени, чем их производство. Примером могут служить художники, использующие красители, основанные на бензидине. Заболеваемость раком мочевого пузыря у них встречается в 7 раз чаще. К группе риска относятся маляры. Большинство исследователей сообщают, что риск заболеть раком мочевого пузыря среди них выше в 1,2-1,5 раза, Джексон (1987) отмечает повышение риска заболевания в 4,1 раза у маляров, отработавших более 20 лет.

Достаточно много сообщений о риске заболевания среди водителей автотранспорта. Общий риск в зависимости от стажа работы колеблется от 1,3 до 12,0. Высказываются различные предположения канцерогенного воздействия. В одних сообщениях предполагается, что в продуктах сгорания топлива имеются полициклические ароматические углеводороды и их нитропроизводные, которые имеют мутагенную и канцерогенную активность в экспериментах.

Практически изучалось очень много профессий с точки зрения влияния их на возникновение рака мочевого пузыря – металлурги, печатники, парикмахеры, газовщики, автомеханики, нефтяники, текстильщики, повара, электрики, фармацевты, стекольщики, часовщики, садовники, рабочие алюминиевого производства и т.д. В одних случаях показано влияние упомянутых профессий на эпидемиологию рака мочевого пузыря, в других – эти сообщения не подтверждаются.

**Курение.** Установлено, что курильщики болеют раком мочевого пузыря в 2-3 раза чаще, чем некурящие. Рост риска заболевания находится в прямой зависимости от интенсивности курения, при этом риск у злостного курильщика возрастает с 2 до 5 раз. Наиболее высокие показатели риска наблюдаются у курильщиков папирос по сравнению с теми, кто курит другие виды табачных изделий.

**Питание.** На протяжении многих лет проводятся исследования по изучению влияния питания на риск заболеть раком мочевого пузыря. Установлено, что риск заболеть раком снижен у лиц, употребляющих при приготовлении пищи растительные масла и маргарин, обратная зависимость защитной роли потребления полиненасыщенных жирных кислот от их дозы. Также доказано, что имеется тенденция к повышению риска рака мочевого пузыря при увеличении содержания в рационе белка, соли (Некрасова Л.И., Басиева Т.Х., Заридзе Д.Г., 1992).

Не отмечена связь между потреблением кофе, алкоголя, искусственных сладостей (сахарин) и риском рака мочевого пузыря. В отношении приема алкоголя имеются противоположные суждения (Пряничникова М.Б., 1990).

**Лекарственные вещества.** Из наиболее известных лекарственных препаратов, способных влиять на возникновение рака мочевого пузыря, следует назвать фенацетинсодержащие анальгезирующие средства. Было проведено несколько исследований, выявивших взаимосвязь между применением фенацетина и риском заболеть раком мочевого пузыря и показавших увеличение риска заболеть раком от 2,0 до 6,5. К настоящему времени препараты этой группы запрещены к употреблению. Циклофосфамид – алкалоидное средство, которое широко применяется при лечении злокачественных новообразований с начала пятидесятых годов. Препарат вызывает опухоли мочевого пузыря в эксперименте на крысах и мышах. Результаты международного исследования по контролю за онкозаболеваемостью мочеполовой сферы показали увеличение риска развития рака мочевого пузыря в 4,5 раза.

**Урологические заболевания.** Ряд работ указывают на связь уростаза при некоторых урологических заболеваниях с факторами риска (Пряничникова М.Б., 1990), хотя убедительных данных не получено. Также большое количество исследований проведено по изучению влияния шистосоматоза на заболеть раком мочевого пузыря. Отмечено, что среди больных раком мочевого пузыря шистосоматоз встречается чаще, чем среди пациентов контрольной группы.

**Питьевая вода.** Проводились исследования по влиянию на заболеваемость раком мочевого пузыря хлорированной воды. В работе Wilkins J.R. et al. (1981) показано, что лица, постоянно употребляющие хлорированную воду, имели более высокие показатели заболеваемости раком мочевого пузыря, чем те, кто использовал качественную, не хлорированную воду. При этом риск заболеть раком у мужчин был 1,8 и у женщин 1,6. Выявлена корреляция между уровнем смертности и употреблением хлорированной питьевой воды.

**Семейная предрасположенность.** Имеется увеличение риска заболеть раком в семьях, имеющих больного раком мочевого пузыря, особенно при наличии у родственников предрасполагающих факторов, например, курение.

### 30.4 Классификация опухолей мочевого пузыря

#### Гистологическая классификация опухолей мочевого пузыря (ВОЗ, 1973):

I. Эпителиальные опухоли (95%):

A. Переходно-клеточная папиллома;

Б. Переходно-клеточная папиллома, инвертированный тип;

В. Плоскоклеточная папиллома;

Г. Переходно-клеточный рак (50-70%);

Д. Плоскоклеточный рак (10-16%);

Ж. Аденокарцинома (1-3%);

3. Недифференцированный рак (20-30%).

II. Неэпителиальные опухоли.

III. Смешанные группы опухолей.

IV. Метастатические опухоли.

V. Неклассифицируемые опухоли.

VI. Неопухолевые изменения эпителия.

VII. Опухолоподобные поражения.

**Классификация TNM (Международный противораковый союз, 2002):**

**T – первичная опухоль:**

Для определения множественных опухолей к категории T добавляется индекс m.

Для определения сочетания рака in situ с любой категорией T добавляется аббревиатура is.

T<sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T<sub>0</sub> – признаки первичной опухоли отсутствуют;

T<sub>a</sub> – неинвазивная папиллярная карцинома;

T<sub>is</sub> – преинвазивная карцинома: carcinoma in situ («плоская опухоль»);

T<sub>1</sub> – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань;

T<sub>2</sub> – опухоль распространяется на мышцы;

rT<sub>2a</sub> – опухоль распространяется на поверхностную мышцу (внутренняя половина);

rT<sub>2b</sub> – опухоль распространяется на глубокую мышцу (наружная половина);

T<sub>3</sub> – опухоль распространяется на околопузырные ткани;

rT<sub>3a</sub> – микроскопически;

rT<sub>3b</sub> – макроскопически;

T<sub>4</sub> – опухоль распространяется на другие окружающие органы: предстательную железу, влагалище, матку, стенку таза, брюшную стенку;

T<sub>4a</sub> – опухоль распространяется на простату, матку или влагалище;

T<sub>4b</sub> – опухоль распространяется на стенки таза или брюшную стенку.

**Примечание.** Если при гистологическом исследовании не подтверждается инвазия мышцы, то считается, что опухоль поражает субэпителиальную соединительную ткань.

**N – регионарные лимфоузлы:**

Регионарными для мочевого пузыря являются лимфоузлы малого таза ниже бифуркации общих подвздошных сосудов.

N<sub>x</sub> – определить состояние лимфатических узлов не представляется возможным;

N<sub>0</sub> – метастазы в регионарных узлах не определяются;

N<sub>1</sub> – метастаз в единичном лимфатическом узле, максимальный размер которого не более 2 см;

N<sub>2</sub> – метастазы в отдельных лимфатических узлах размерами более 2 см, но менее 5 см либо множественные метастазы в лимфоузлах размерами не более 5 см;

N<sub>3</sub> – метастаз в лимфоузле размером более 5 см в наибольшем измерении.

**M – отдаленные метастазы.**

M<sub>x</sub> – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным;

M<sub>0</sub> – признаки отдаленных метастазов отсутствуют;

M<sub>1</sub> – есть отдаленные метастазы.

### **G – гистопатологическая градация:**

$G_x$  – степень дифференцировки не может быть установлена;

$G_1$  – высокая степень дифференцировки;

$G_2$  – средняя степень дифференцировки;

$G_{3-4}$  – низкодифференцированные / недифференцированные опухоли.

### **Группировка по стадиям:**

Стадия 0a Стадия 0is	Ta Tis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2a</sub> T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3a-b</sub> T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Стадия IV	T <sub>4b</sub> любая T любая T	N <sub>0</sub> N <sub>1,2,3</sub> любая N	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub> M <sub>1</sub>

## **30.5 Патологическая анатомия**

Среди новообразований мочевого пузыря различают опухоли эпителиального и не эпителиального строения. Первые составляют 98% всех новообразований мочевого пузыря, вторые – только 2%. Отдельно следует рассматривать такие новообразования мочевого пузыря, как феохромоцитомы, эндометриоз, хорионэпителиома. Опухоли из соединительной, мышечной и других тканей.

**Доброкачественные опухоли.** Среди доброкачественных опухолей мочевого пузыря встречаются лейомиома, нейрофиброма, гемангиома, фиброма, фибромиома. Все они составляют 0,3% по отношению к новообразованиям мочевого пузыря вообще, но особенно редки среди них нейрофиброматоз, плазмоцитомы, хондрома и остеомы.

**Злокачественные опухоли.** Среди злокачественных опухолей мочевого пузыря, исходящих из соединительной ткани, встречается исключительно саркома. По структурным особенностям саркомы делят на фибросаркому, миосаркому (лейорабдомиосаркома), микросаркому, ретикулосаркому и т.д. Саркомы сравнительно рано дают метастазы в легкие, печень, почки, надпочечники, поджелудочную железу, матку, а также метастазируют в паховые и ретроперитонеальные лимфатические узлы.

### **Опухоли из эпителиальной ткани**

**Доброкачественные опухоли.** К доброкачественным опухолям эпителиального строения относят аденому, эндометриозные опухоли, феохромоцитому и наиболее часто встречающуюся папиллому. Аденомы макроскопически сходны с папилломами. Микроскопически они существенно отличаются от последних: у папиллом соединительная ткань с проходящими в ней кровеносными сосудами расположена в центре ворсинки, состоящей из эпителиальных клеток, а у полипа-аденомы – между клеточными столбиками. Структурно и гистогенетически аденомы близки к “гнездам Брунна”, обуславливающим форму цистита, обозначаемую как *cistitis cystica*, *cistitis glandularis*.



*Эндометриозные опухоли.* Эндометриоз представляет собой опухолевидное образование в стенке мочевого пузыря, морфологически сходное с эндометрием. Ткань эндометрия, гетеротопически расположенная в стенке мочевого пузыря, имеет вид ограниченной опухоли губчатого строения. Опухоль состоит из крупных и мелких кист, выпячивающихся в просвет пузыря. Гистологически обнаруживают единичные и множественные гнездные разрастания желез, выстланных однорядным цилиндрическим эпителием с вытянутыми темными ядрами. В зависимости от менструальной фазы железы имеют вид либо спавшихся, либо растянутых извитых трубочек. Характерной особенностью эндометриоза, является распространение эндометриоидной ткани в окружающие органы, их прорастание и спаивание в единый конгломерат. Известны случаи малигнизации эндометриоза мочевого пузыря. Феохромоцитома – опухоль из хромоаффинной ткани мозгового вещества надпочечника. Она располагается в толще стенки мочевого пузыря и покрыта нормальной слизистой оболочкой.

*Папилломы* – это образования, которые морфологически являются доброкачественными, но клинически рассматриваются как облигатный предрак. Папилломы как с деструктивным ростом, так и без него занимают первое место по частоте среди всех новообразований мочевого пузыря. Они представляют собой доброкачественную ворсинчатую опухоль, развивающуюся из переходного уротелия. Папилломы мочевого пузыря могут иметь много переходных форм от подлинно доброкачественных до несомненно злокачественных. Эти образования часто рецидивируют и имеют тенденцию к переходу в папиллярный рак. Они состоят из нежных, ветвящихся тонких ворсинок, сидящих на слизистой оболочке и имеющих тонкую ножку. Ворсинки длинные, остроконечные, богатые тонкими сосудами, хорошо просвечивающимися и видимыми при цистоскопии. Слизистая оболочка вокруг и вблизи папиллярных выростов не изменена. Сами папиллярные выросты покрыты толстым слоем многослойного переходного эпителия, клетки которого уплощены в поверхностных слоях, иногда принимают вид цилиндрического эпителия. Строма ворсинок построена из рыхло расположенных коллагеновых волокон; среди них в центре ворсинок, сохраняя вертикальное направление залегают сосуды капиллярного типа. В большинстве случаев папилломы единичны; реже их бывает несколько, причем они могут быть разбросаны по всей поверхности мочевого пузыря. Наряду с этой наиболее частой формой, встречается другая, более редкая форма – папилломатоз пузыря, когда слизистая оболочка усеяна папилломами, имеющими более короткие и плотные ворсинки. Для папиллярных опухолей мочевого пузыря характерна следующая особенность. Папилломы, существующие годами и протекающие более или менее доброкачественно, после оперативного их лечения или в случае рецидива приобретают подлинно злокачественное течение; при этом они появляются не только там, где были вначале, но и на других участках слизистой оболочки мочевого пузыря, а также и на рубце, на месте бывшего оперативного разреза мочевого пузыря.

*Злокачественные опухоли.* Папиллярный рак развивается из переходного эпителия. Опухоль имеет папиллярное строение и напоминает цветную капусту. Ворсинки такой опухоли сидят на плотной, широкой ножке; опухоль расположена на широком основании. Нередко рядом с папиллярным раком располагаются обычные папилломы. Ворсинки имеют тупые концы и склонны к изъязвлению, некрозу. Такие ворсинки опухоли могут располагаться в любом месте мочевого пузыря, но чаще всего локализуются в области дна его и шейки. Микроскопически отмечается глу-

бокий, деструктивный рост эпителия; ядра весьма велики. Во многих местах измененный эпителий некротизирован, имеются участки жирового перерождения. Различают переходно-клеточный и мелкоклеточный рак (малодифференцированный). Переходно-клеточный рак в зависимости от степени дифференцировки может иметь различный клеточный состав – от клеток переходного эпителия до резко атипических клеток: светлых, многоугольных, с гиперхромными ядрами. Мелкоклеточный рак состоит из малодифференцированных мелких клеток, диффузно инфильтрирующих подлежащие слои стенки мочевого пузыря. Дифференцированный плоскоклеточный рак чаще встречается в возрасте до 50 лет, виды недифференцированного рака – в возрасте старше 50 лет. Дифференцированный переходно-клеточный рак имеет тенденцию давать метастазы гематогенным путем, тогда как недифференцированный рак метастазирует преимущественно лимфогенным путем и распространяется прямой инвазией. Чешуйчатоклеточный обладает наибольшей злокачественностью. Различные виды папиллярных новообразований в мочевом пузыре нельзя рассматривать как отдельные виды опухолей. Они являются лишь различными стадиями развития одного и того же бластоматозного процесса. Папиллярные образования в случае их рецидива оказываются более злокачественными, чем первичная опухоль. Солидный рак встречается в двух формах. Опухоль в первой форме состоит в начальных ее стадиях из выступающих в полость пузыря бугров. Слизистая оболочка над опухолью не гладкая и не блестящая, утолщенная, отечная. Эти бугристые образования в процессе своего роста переходят на соседние участки в виде более мелких бугорков, затем они изъязвляются, покрываясь фибринозными и гнойными пленками. Макроскопически – это рак-мозговик со скудной стромой и значительно выраженной эпителиальной анаплазией. Резко выражен и клеточный полиморфизм. Для второй формы характерен с самого начала бурный инфильтрирующий рост, вследствие чего опухоль прорастает в просвет мочевого пузыря, пронизывает все его слои по протяжению. Этот вид солидного рака склонен к изъязвлению. Поверхность опухоли обычно покрыта кровяными сгустками, солями, гнойными пленками, в окружении ее – большой отек, очаги кровоизлияния. Микроскопически выявляется, что рост опухоли идет не в просвет мочевого пузыря – опухоль как бы стелется по стенкам мочевого пузыря, пронизывая их изнутри. Эта форма солидного рака содержит больше стромы, чем первая. Вследствие метаплазии эпителия встречаются очаги ороговевающего и неороговевающего плоскоклеточного рака. В тех случаях, когда солидный рак диффузно инфильтрирует стенки пузыря на очень большом протяжении, пузырь сморщивается, и емкость его резко уменьшается. Солидный рак поражает преимущественно дно, шейку пузыря и затем постепенно переходит на переднюю и боковые его стенки. Железистый рак – аденокарцинома. Этот вид рака составляет 6% всех злокачественных новообразований мочевого пузыря. Следует допустить метапластическое происхождение этих опухолей, поскольку они сопровождаются нередко glandулярным циститом. Опухоли, располагающиеся у верхушки мочевого пузыря, часто имеют эмбриональное происхождение – исходят из остатков урахуса. Такие виды опухоли имеют аденоматозное строение, напоминая аденокарциномы. В дивертикуле мочевого пузыря могут развиваться папиллярные и плотные опухоли. Согласно секционным данным, рак дивертикула встречается у 4% всех умерших от рака мочевого пузыря. Хорионэпителиома – весьма редкая локализация опухоли в мочевом пу-

зыре. Генез ее не выяснен. Исключительно редко встречается также первичная гипернефрома мочевого пузыря.

### **30.6 Клиника рака мочевого пузыря**

В самом начале заболевания клинические проявления рака мочевого пузыря скудные и во многом зависят от стадии болезни, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, особенно хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности. Основными симптомами эпителиальных опухолей мочевого пузыря следует считать гематурию и дизурию. Гематурия является самым частым и наиболее ранним признаком опухоли мочевого пузыря. Как первый признак болезни макрогематурия отмечается примерно у 70% больных раком мочевого пузыря. Гематурия при опухоли мочевого пузыря может быть терминальной и тотальной. Длительность и частота кровотечений при опухолях мочевого пузыря колеблются в широких пределах. Иногда гематурия бывает кратковременной, повторяется с многомесячными и даже многолетними интервалами. В ряде случаев она длится несколько дней (и даже недель) подряд и повторяется часто. При запущенных распадающихся опухолях мочевого пузыря гематурия обычно имеет постоянный характер.

Вторым по распространенности симптомом является дизурия, которая наблюдается в 15-37% случаях. Она обусловлена раздражением слизистой мочевого пузыря и характеризуется жжением при мочеиспускании, частыми позывами на мочеиспускание, поллакиурией. В основном дизурия характерна для опухолей, локализующихся в области шейки и опухолей с инфильтративным ростом. Мочеиспускание становится не только учащенным, но и затрудненным и болезненным. При прогрессировании опухолевого процесса у больных появляются боли в надлобковой области, которые носят постоянный характер. Боли усиливаются в конце мочеиспускания. Интенсивность боли зависит от локализации и характера роста опухоли. При шейечной локализации боль появляется рано. Экзофитные новообразования могут достигать больших размеров, не вызывая болей. Эндофитный рост опухолей сопровождается постоянной тупой болью над лоном и в полости малого таза. В случае прорастания опухоли стенки мочевого пузыря с переходом на паравезикальную клетчатку и соседние органы могут возникать симптомы тазовой компрессии, проявляющиеся отеком нижних конечностей, мошонки, флебитом, болевым синдромом в промежности, ягодицах, крестце, поясничной области, половых органах. При прогрессировании заболевания происходит сдавление устьев мочеточников, что и определяет клинические проявления.

### **30.7 Методы диагностики рака мочевого пузыря**

#### **Осмотр и пальпация**

При осмотре больного прежде всего оценивается его общее состояние, что особенно важно при интенсивной гематурии. Массивное кровотечение приводит к тому, что больной резко ослаблен, становится бледным, вялым, мало активным. При тампонаде мочевого пузыря больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание. Моча выделяется небольшими порциями со сгустками крови. Больного беспокоят боли над лоном, чувство распирания в области мочевого пузыря. При осмотре живота можно увидеть контуры большого объемного образования, верхним полюсом до-

зыре. Генез ее не выяснен. Исключительно редко встречается также первичная гипернефрома мочевого пузыря.

### **30.6 Клиника рака мочевого пузыря**

В самом начале заболевания клинические проявления рака мочевого пузыря скудные и во многом зависят от стадии болезни, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, особенно хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности. Основными симптомами эпителиальных опухолей мочевого пузыря следует считать гематурию и дизурию. Гематурия является самым частым и наиболее ранним признаком опухоли мочевого пузыря. Как первый признак болезни макрогематурия отмечается примерно у 70% больных раком мочевого пузыря. Гематурия при опухоли мочевого пузыря может быть терминальной и тотальной. Длительность и частота кровотечений при опухолях мочевого пузыря колеблются в широких пределах. Иногда гематурия бывает кратковременной, повторяется с многомесячными и даже многолетними интервалами. В ряде случаев она длится несколько дней (и даже недель) подряд и повторяется часто. При запущенных распадающихся опухолях мочевого пузыря гематурия обычно имеет постоянный характер.

Вторым по распространенности симптомом является дизурия, которая наблюдается в 15-37% случаев. Она обусловлена раздражением слизистой мочевого пузыря и характеризуется жжением при мочеиспускании, частыми позывами на мочеиспускание, поллакиурией. В основном дизурия характерна для опухолей, локализующихся в области шейки и опухолей с инфильтративным ростом. Мочеиспускание становится не только учащенным, но и затрудненным и болезненным. При прогрессировании опухолевого процесса у больных появляются боли в надлобковой области, которые носят постоянный характер. Боли усиливаются в конце мочеиспускания. Интенсивность боли зависит от локализации и характера роста опухоли. При шеечной локализации боль появляется рано. Экзофитные новообразования могут достигать больших размеров, не вызывая болей. Эндофитный рост опухолей сопровождается постоянной тупой болью над лоном и в полости малого таза. В случае прорастания опухоли стенки мочевого пузыря с переходом на паравезикальную клетчатку и соседние органы могут возникать симптомы тазовой компрессии, проявляющиеся отеком нижних конечностей, мошонки, флебитом, болевым синдромом в промежности, ягодицах, крестце, поясничной области, половых органах. При прогрессировании заболевания происходит сдавление устьев мочеточников, что и определяет клинические проявления.

### **30.7 Методы диагностики рака мочевого пузыря**

#### **Осмотр и пальпация**

При осмотре больного прежде всего оценивается его общее состояние, что особенно важно при интенсивной гематурии. Массивное кровотечение приводит к тому, что больной резко ослаблен, становится бледным, вялым, мало активным. При тампонаде мочевого пузыря больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание. Моча выделяется небольшими порциями со сгустками крови. Больного беспокоят боли над лоном, чувство распирания в области мочевого пузыря. При осмотре живота можно увидеть контуры большого объемного образования, верхним полюсом до-

ходящего до пупка. Пальпация мочевого пузыря в подобной ситуации болезненна. Даже у полных людей переполненный мочевой пузырь возможно легко определить при пальпации живота.

Чтобы убедиться в том, что речь идет о мочевом пузыре, целесообразно ввести катетер, по которому будет выделяться моча, окрашенная кровью со сгустками. Обычно катетер быстро забивается, в связи с чем мочевой пузырь необходимо отмыть теплым раствором с антисептиком и оставить катетер до остановки кровотечения. При полном отмывании сгустков определяемая ранее опухоль в нижней половине живота уже не пальпируется.

Дополнительная информация может быть получена при осмотре зон возможного метастазирования. Определение опухолевых узлов в паховых и подвздошных областях у больных с тотальной гематурией в первую очередь должно вызвать подозрение на метастазы, в связи с чем необходимо уточнить причины найденной патологии. Для этого целесообразно пропунктировать увеличенные лимфатические узлы и произвести цитологическое исследование полученного материала. Если у больного имеется инфильтрация в области треугольника Льео, что может привести к гидронефрозу, то возможно при пальпации обнаружить увеличенные почки.

Особую ценность имеет бимануальная пальпация у больных с распространенным раком мочевого пузыря, т.к. с ее помощью можно определить объем образования, его подвижность, переход инфильтрации на окружающие ткани. Исследование проводится при опорожненном мочевом пузыре через прямую кишку у мужчин и влагалище у женщин. Чтобы лучше оценить результаты пальпации и снять мышечное напряжение передней брюшной стенки, исследование проводится под наркозом. Полученные данные помогут быстро сориентироваться в стадии заболевания и определиться в плане дальнейшего обследования больного.

### **Лабораторная диагностика**

Как отмечалось выше, наиболее частым симптомом рака мочевого пузыря является макро- и микрогематурия. Возникновение ее связано с распадом новообразования или отрывом папиллярных структур от опухоли. Макрогематурия сразу же определяется и больным, и врачом. Для обнаружения микрогематурии необходимо исследование мочи. В осадке мочи в 80-90% случаев обнаруживают свежие эритроциты.

*Цитологическое исследование мочи* – это простой и недорогостоящий метод исследования, который можно многократно повторять и при этом получить важную информацию. Материалом для цитологического исследования служит осадок мочи или промывные воды после цистоскопии, мазки с поверхности опухоли или слизистой. Для большей достоверности и сохранности опухолевых клеток применяются спиртовые смывы, либо для фиксации материала в порцию мочи или в полученный центрифугат добавляют спирт. Особенно полезно и эффективно цитологическое исследование мочи для диагностики внутриэпителиального рака (C18), тем более, что для этой стадии рака нет специфических признаков.

*Диагностика рака мочевого пузыря с помощью ВТА (bladder tumor antigen) теста.* В последние годы появился новый метод диагностики, с помощью которого определяется антиген опухоли мочевого пузыря.

ВТА тест является иммунохроматографическим методом, позволяющим производить с использованием моноклональных антител быстрый специфический анализ антигена опухоли мочевого пузыря в моче. Большим достоинством метода является простота и доступность выполнения в амбулаторных условиях.

Техника самого исследования очень проста. Берется моча обследуемого пациента, и пять капель ее вносится в тест-лунку. Спустя 5 минут с момента внесения пробы смотрят результат исследования. Положительной проба может считаться в том случае, если в окошечке появится розовая или красно-коричневая полоска любой интенсивности. Соответственно отсутствие окрашенной полоски свидетельствует о негативном результате.

В исследовании Maria-Ange D'Hallewin (1996) достоверность ВТА теста составила 65% против 32% при цитологическом исследовании.

*Неспецифические маркеры.* Кроме описанного ВТА теста, существует целый ряд неспецифических и специфических маркеров, позволяющих диагностировать рецидивы рака. К ним относятся факторы роста, иммунные комплексы, опухоль – связанные протеины, опухолевый маркер В-5, антитела М-344, ММР-22, определение концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена (РОР), теломеразы мочи, хемиллюминесценции гемоглобина и ряд других.

**Однако следует отметить,** что до настоящего времени достаточно **надежного теста** не существует. Многие из перечисленных маркеров еще изучаются и не нашли своего практического применения.

### **Инструментальное обследование**

#### *Цистоскопия*

Цистоскопия остается основным и обязательным методом в диагностике рака мочевого пузыря. При осмотре мочевого пузыря встречается весьма разнообразная картина. Опухоль может располагаться в любом отделе органа, но чаще на боковых и задних стенках. При осмотре обращается внимание на количество новообразований, локализацию опухоли, величину и характер ее роста. Все названные показатели имеют значение как для лечения, так и для прогноза заболевания. Например, выявление множественных опухолевых образований говорит о большой вероятности в последующем рецидива опухоли и ставит вопрос о характере лечения – ТУР, цистэктомия, иммунно- или химиотерапия.

По характеру роста опухоли делятся на:

- 1) экзофитные опухоли, растущие в просвет мочевого пузыря;
- 2) эндофитные или инфильтративные формы;
- 3) смешанные.

Чаще всего встречается экзофитный рост опухоли (до 50%). Папиллома при цистоскопии выглядит как нежно-ворсинчатое образование на тонкой ножке, иногда с просвечивающимися кровеносными сосудами. В тех случаях, когда наблюдается рак, опухоль имеет вид объемного образования с короткими, утолщенными ворсинами, с отеком и гиперемией окружающей слизистой. Ножка опухоли утолщена и имеется инфильтрация ее основания.

Совершенно другой вид при цистоскопии у больных с эндофитной, инфильтративной формой опухоли. Она обычно выглядит как опухолевый узел, в большей или меньшей степени вдающийся в полость мочевого пузыря и инфильтрирующий стенку. Слизистая в окружности опухоли отечна, гиперемирована, границы новообразования нечеткие. В зависимости от стадии заболевания возможно увидеть изъязвления и фибриновые наложения. Иногда при кровоточащих новообразованиях на поверхности опухоли видны сгустки крови, которые могут полностью прикрывать собой источник кровотечения. При интенсивном кровотечении возможна тампонада мочевого пузыря. В подобной

ситуации необходимо отмыть мочевой пузырь от сгустков и продолжить осмотр. Обильное кровотечение не обязательно сопутствует большим образованиям. При смешанных формах роста опухоли отмечаются экзофитные и эндофитные участки опухоли.

#### *Уретроскопия*

Как отмечалось выше, рак мочевого пузыря – это опухоль, исходящая из слизистой оболочки мочевого пузыря. Поэтому обследование больных включает в себя обязательный осмотр уретры, особенно это касается больных, у которых опухоль располагается в области шейки и простатической части уретры. Уретроскопия выполняется перед цистоскопией, когда нет изменений стенки, связанных с прохождением инструмента. Слизистая осматривается на всем протяжении. При наличии опухолевых масс, очагов гиперемии, отечности, рыхлой и легкокровоточащей слизистой необходимо произвести биопсию. Морфологическое подтверждение рака в уретре является показанием к уретроцистэктомии. Невыполнение указанных требований диагностики приводит к рецидивам рака в уретре. Таким образом, необходимо детальное обследование мочевых путей у больных раком мочевого пузыря для планирования лечения.

#### *Биопсия мочевого пузыря*

При выполнении биопсии мочевого пузыря преследуются две цели. Во-первых, получить гистологическое подтверждение опухоли. Во-вторых, установить стадию заболевания (символ T) и глубину инвазии. Выполнение поставленных целей имеет первостепенное значение в определении последующей тактики лечения. Установление гистологического строения опухоли, степени ее анаплазии дает право принимать решение о соответствующих методах диагностики и лечения. Диагноз рак мочевого пузыря обязывает проводить обследование больного не только на установление степени поражения органа, но и зон регионарного метастазирования и отдаленных органов. Выяснение же глубины инвазии опухоли ставит вопрос о характере последующего лечения. Биопсия мочевого пузыря выполняется двумя вариантами. Один из них – так называемая холодная биопсия, которая выполняется щипцами через цистоскоп. Ее достоинство в том, что при получении материала он не сжигается и полностью годен для исследования. Это особенно важно, когда обследуемое образование небольших размеров. Недостаток этого метода биопсии заключается в невозможности уточнить глубину инвазии опухоли. Для взятия биопсии обязательно выбирается участок измененной слизистой, т.к. опыт показывает, что неизменный участок стенки, как правило, не дает нужной информации. Это в основном касается больных при поиске рака *in situ*. При этой форме рака, как уже отмечалось выше, при цистоскопии возможно отсутствие каких-либо изменений со стороны слизистой, а поэтому биопсия берется из случайно выбранных участков.

Второй, наиболее часто применяемый метод биопсии мочевого пузыря – трансуретральная резекция (ТУР). Этот метод имеет ряд достоинств: возможность удалить целиком опухоль, после чего взять кусочки тканей из основания и убедиться, насколько радикально удалена опухоль; получение достаточного количества материала для последующего гистологического исследования и на основании гистологического изучения полученного материала возможно установить степень глубины инвазии.

#### *Флюоресцентная диагностика рака мочевого пузыря*

Частота рецидивов рака мочевого пузыря после ТУР крайне высока (50-90%, в среднем 80% (Трапезников Н.Н. с соавт., 1997). При возникновении рецидива может сни-

жаться степень дифференцировки опухоли и возрастать глубина инвазии, что значительно ухудшает прогноз. Рак мочевого пузыря является болезнью всего уротелия. Поэтому наличие помимо экзофитных опухолей мелких папиллярных, а также плоских эндозпителиальных опухолей (рак *in situ*), не выявленных, а потому и не удаленных во время ТУР, является основной причиной рецидивов. Низкий радикализм оперативного лечения подтверждается результатами повторных ТУР. В настоящее время разработан новый метод флюоресцентного обнаружения опухолей мочевого пузыря. Он основан на избирательном накоплении протопорфирина IX в опухолевых тканях при внутрипузырном введении 5-аминолевулиновой кислоты (5-A1-A). Флюоресценция возникает при освещении мочевого пузыря сине-фиолетовым светом. Установлено, что чувствительность флюоресцентной цистоскопии составляет более 96,9% и превосходит более чем на 20% чувствительность цистоскопии в белом свете. Флюоресцентная цистоскопия обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Этот метод облегчает визуализацию мелких папиллярных опухолей и рака *in situ*, что обеспечивает больший радикализм оперативного лечения, особенно у больных с множественными опухолями.

Применение 5-A1-A-индуцированной флюоресценции с целью контроля после ТУР позволило повысить радикализм резекции и уменьшить количество рецидивов в первый год в два раза.

#### *Ультразвуковая томография*

Несмотря на то, что цистоскопия и поныне остается основным методом диагностики рака мочевого пузыря, определенную конкуренцию ей составляет ультразвуковая томография. В тех же случаях, когда цистоскопия невыполнима или затруднена (гематурия, дизурия, малая емкость и т.д.), ультразвуковая томография становится основным методом диагностики. Привлекательность ее заключается в большой информативности и нетравматичности, что позволяет с успехом применять ее как метод скрининга при обследовании больших контингентов населения.

Для диагностики применяются различные варианты ультразвуковой томографии – трансабдоминальная, трансректальная, трансвагинальная и трансуретральная. Наиболее распространенной в клинической практике при диагностике рака мочевого пузыря является методика трансабдоминального исследования, которая дает возможность определить локализацию опухоли, оценить ее размеры и структуру. Кроме того, этот подход позволяет определить распространенность опухолевого процесса на окружающие органы и ткани, выявить признаки инфильтрации устьев мочеточника и сопутствующие нарушения уродинамики.

Обязательным условием выполнения *трансабдоминальной* методики является необходимость исследования при наполненном мочевом пузыре. Однако при дизурических расстройствах, малой емкости мочевого пузыря исследование затруднено и сопровождается значительным количеством артефактов, что значительно усложняет интерпретацию полученных данных.

Точность диагностики при трансабдоминальной методике при новообразованиях размером более 5 мм достигает 82%, в то время как при размерах опухоли менее 5 мм этот показатель снижается до 38%. Определенные сложности в интерпретации полученных данных возникают при локализации опухоли на передней стенке мочевого пузыря, в области шейки и треугольника Льюто. Наиболее благоприятно для понижения ультразвуковой картины расположение опухоли на боковых стенках. При получении сомнительных результатов трансабдоминального исследования, малой емкос-



ти мочевого пузыря из-за выраженной дизурии, при локализации опухоли на передней стенке и в области шейки рекомендуется использовать внутритрilocстные методы ультразвукового исследования.

Из существующих *внутриполостных* методов ультразвуковой томографии чаще всего применяется трансректальный способ исследования. Преимущество указанной методики исследования заключается в возможности изучения состояния шейки мочевого пузыря, предстательной железы, сменных пузырьков и тазовой клетчатки. Информативность использования указанной методики в оценке патологических изменений достигает 94%.

При контроле за результатами лечения чувствительность трансректального ультразвукового исследования составляет 85%, но при сочетании с трансабдоминальным исследованием достигает 95%, а в комбинации с цитологическим исследованием мочи – 100%. Следует отметить еще один положительный момент ультразвукового исследования – возможность произвести пункционную биопсию под ультразвуковым наведением иглы.

С середины 1970-х годов в клиническую практику введена новая методика – *трансуретральное УЗИ*. Сейчас оно может считаться наиболее информативным способом оценки местного распространения опухоли мочевого пузыря и, самое главное, достаточно точным методом определения глубины инвазии опухоли. Кроме того, метод позволяет достаточно точно определить результаты трансуретральной резекции.

Из недостатков трансуретральной ультразвуковой томографии, ограничивающих ее широкое применение, следует отметить, что это все-таки инвазивный метод диагностики, который требует введение механических датчиков.

Для оценки результатов исследования мочевого пузыря рассматривается ряд ультразвуковых признаков опухолей. Прежде всего определяется емкость органа, деформация стенок, четкость контуров, тип роста и форма опухоли, ее структура, инфильтрация стенки, выход за пределы органа, интенсивность отражения. Особого внимания заслуживают зоны регионарного метастазирования, где возможно обнаружить увеличенные лимфатические узлы.

#### *Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)*

В настоящее время РКТ используется в диагностике рака мочевого пузыря, но по определенным показаниям. Ограниченное применение РКТ связано с тем, что при начальных стадиях заболевания ( $pT_1$ - $pT_2$ ) опухоль визуализируется недостаточно отчетливо, особенно при небольших образованиях. Это связано с тем, что при РКТ получают только поперечные срезы органа. Диагностические возможности РКТ несколько лучше при  $T_3$  и  $T_4$  стадиях заболевания, при которых имеется утолщение стенки мочевого пузыря, отсутствие четкости между наружным контуром органа и паравезикальной жировой клетчаткой, что соответствует внепузырной инфильтрации опухоли.

С целью повышения диагностических возможностей РКТ были предложены вводить в мочевой пузырь газ, рентгеноконтрастные вещества, жировые эмульсии. Однако эти мероприятия не привели к улучшению диагностических возможностей РКТ. По литературным данным, точность стадирования рака мочевого пузыря с помощью РКТ колеблется от 60 до 80%.

Большой процент допускаемых ошибок связан с тем, что основные параметры опухоли не специфичны для рака мочевого пузыря. Утолщение стенки органа не может.

### *Магнитно-резонансная томография (МРТ)*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) стала применяться в урологии в основном в 90-е годы. Это относительно новый метод диагностики, при котором получается послойное изображение исследуемой области. Преимущество ее перед РКТ в том, что при МРТ получается высокое контрастное разрешение, которое в 70 раз выше, чем при рентгеновской компьютерной томографии. Кроме того, получаемая информация идет одновременно по нескольким параметрам в разных плоскостях. Очень важным достоинством метода является отсутствие ионизирующего излучения, что позволяет проводить его многократно. К недостаткам МРТ следует отнести продолжительность и дороговизну исследования.

МРТ выполняется при умеренном наполнении мочевого пузыря с толщиной среза от 1-2 мм. При переполненном мочевом пузыре или, наоборот, при недостаточной емкости интерпретация полученных данных может быть затруднена. Оптимальным условием проведения МРТ является исследование в трех плоскостях – аксиальной, фронтальной и сагиттальной. Качество исследования значительно повышается, если при проведении МРТ одновременно производится исследование с парамагнитным контрастным средством (магневист, омнискан), которое позволяет значительно усилить интенсивность изображения опухоли.

Основной смысл применения МРТ при раке мочевого пузыря – это оценка степени инвазии опухоли, т.е. установление стадии заболевания. Для получения более точной информации необходимо, чтобы плоскость сканирования была перпендикулярна основанию опухоли. Это требование легко выполнимо в силу многоплоскостного сканирования при МРТ. Опухоли размером до 1 см не всегда выявляются при МРТ. Диагностические возможности МРТ возрастают по мере увеличения опухоли и инфильтрации стенки пузыря. Поэтому при раке мочевого пузыря в стадии  $T_3$ , когда имеется глубокая мышечная инфильтрация и при распространении опухоли на паравезикальную клетчатку ( $T_3$ ) достоверность исследования достаточно высока и достигает 73-96%. К сожалению, возможности дифференцировать поверхностные опухоли ( $T_1$ ) от инфильтративных ( $T_2$ ) ограничены.

Магнитно-резонансная томография довольно хорошо визуализирует увеличение лимфатических узлов, которые при инфильтративных формах рака чаще всего поражены метастазами. Однако отличить воспалительную гиперплазию от метастаза не представляется возможным. К достоинствам МРТ следует отнести способность диагностики костных метастазов до их рентгенологического проявления.

Таким образом, МРТ, безусловно, поможет урологу в установлении стадии заболевания у больных раком мочевого пузыря при инфильтративных формах его. В тех же случаях, когда речь идет о поверхностных новообразованиях, предпочтение в стадировании опухоли следует отдавать ТУР с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

### *Экскреторная урография*

Экскреторная урография с нисходящей цистографией при раке мочевого пузыря применяется довольно широко. При этом преследуются две цели: диагностика рака мочевого пузыря и верхних мочевых путей, и определение функционального состояния почек.

В настоящее время эксcretорная урография имеет более вспомогательный характер. По литературным данным, эксcretорная урография не диагностирует до трети всех опухолей мочевого пузыря. В отличие от современных методов диагностики

(УЗИ, МРТ, КТ) полученные данные невозможно дифференцировать с рентгеннегативными камнями, сгустками крови, сдавлением внепузырным образованием. Допускаемые ошибки во многом обусловлены размерами опухоли и ее локализацией, степенью контрастирования мочевого пузыря и его трабекулярностью, сопутствующими воспалительными изменениями, ранее произведенным оперативным вмешательством. Большой процент ошибок приходится на опухоли небольших размеров (до 1 см) и при локализации их на передней стенке мочевого пузыря в связи с прикрытием их тенью контрастированного органа. Основным достоинством экскреторной урографии является выявление опухолей лоханки и мочеточников, которые дают метастазы в мочевой пузырь. Обнаружение первоисточника опухолевого поражения позволяет проводить соответствующее лечение. При хорошо выполненной экскреторной урографии возможности ее в диагностике опухолей верхних мочевых путей имеют значительные преимущества перед всеми существующими методами исследования.

Ретроградная цистография в различных ее модификациях в настоящее время практически не применяется.

### **30.8 Дифференциальная диагностика рака мочевого пузыря**

Существует разнообразное количество заболеваний мочевого пузыря, с которыми необходимо дифференцировать рак мочевого пузыря. Наибольшее значение среди них имеют циститы, туберкулез мочевого пузыря и доброкачественные опухоли.

*Цистит.* Дифференцировать опухоль мочевого пузыря от цистита, как самостоятельное заболевание, так и существующего одновременно с опухолью в некоторых случаях довольно сложно. Уменьшение объема мочевого пузыря и гиперемия его стенок могут привести к ошибочной оценке цистоскопической картины. Используя весь арсенал диагностических средств, описанных выше, а также повторив цистоскопию после курса противовоспалительной терапии удастся распознать заболевание.

*Туберкулез мочевого пузыря.* В период первичной диссеминации туберкулезного процесса, то есть инфицирования многих органов микобактериями туберкулеза, попадающих в ток крови из первичного туберкулезного очага в легких и бронхиальных лимфатических узлах, поражаются и почки, а затем – имплантационным путем в мочевой пузырь.

При появлении специфических туберкулезных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря важное диагностическое значение приобретает цистоскопия. Обнаружение в мочевом пузыре туберкулезных бугорков, язв, рубцовых втяжений, зияния и деформации устья мочеточника подтверждает диагноз туберкулеза и ориентировочно указывает на сторону заболевания, так как чаще всего эти изменения локализуются в окружности устья мочеточника пораженной почки или, во всяком случае, в соответствующей половине мочевого пузыря.

Интерпретация найденных при цистоскопии изменений не всегда проста, поскольку макроскопическая картина некоторых патологических процессов в мочевом пузыре одинакова. Так, невозможно отличить “простую” язву мочевого пузыря от туберкулезной, иногда трудно различить туберкулезные грануляции и опухолевые разрастания. В таких случаях важную помощь в дифференциальной диагностике играет эндовезикальная биопсия. С помощью операционного цистоскопа берут кусочек ткани из подозрительного участка мочевого пузыря для гистологического исследования. Обнаружение

в исследованной ткани признаков туберкулеза свидетельствует не только о специфическом поражении мочевого пузыря, но и о туберкулезе одной или обеих почек.

*Доброкачественные опухоли.* Доброкачественные опухоли могут годами не вызывать местных расстройств. В дифференциации обнаруженных изменений от туберкулеза или сифилитических грануляций, язв мочевого пузыря, гранулематозного цистита, опухолей, прорастающих или метастазирующих из других органов и тканей, ведущую роль играет биопсия.

## 30.9 Лечение больных раком мочевого пузыря

### Общие принципы лечения

Как отмечалось выше, рак мочевого пузыря не локальный процесс, это болезнь слизистой оболочки. Подтверждением сказанному является большой процент множественного опухолевого поражения и многочисленные рецидивы, зачастую находящиеся на новых участках стенки мочевого пузыря после их удаления. Поэтому принцип лечения больных раком мочевого пузыря должен складываться не только из локального воздействия на опухоль (например, ТУР), но и на всю слизистую оболочку путем применения химио-, лучевой и иммунотерапии. Кроме этого, независимо от стадии заболевания у больного могут быть микрометастазы, выявление которых временно находится за пределами диагностических возможностей. Поэтому необходимо одновременно воздействовать не только локально, но и на зоны регионарного метастазирования.

Оперативное вмешательство, проводимое с соблюдением онкологического радикализма, обязательно предусматривает четкое выполнение нескольких принципиальных установок.

Широкое иссечение органа или тканей, из которых исходит злокачественная опухоль. Учитывая особенности распространения опухоли, наиболее радикальным следует считать тотальное или субтотальное удаление пораженного органа. Вместе с тем наличие в ряде случаев ограниченного, поверхностного процесса позволяет считать возможным выполнение экономных операций (типа ТУР). Такого рода операции, особенно в сочетании с современной иммуно-, химио-, лучевой терапией, не снижают степени радикализма и вместе с тем являются более выгодными в функциональном отношении.

Удаление регионарных лимфатических узлов, являющихся зоной возможного метастазирования или уже пораженных метастазами. С целью достижения максимального радикализма лимфатические узлы удаляют вместе с окружающей их жировой клетчаткой в пределах их фасциального футляра.

Удаление пораженного органа, регионарного лимфатического коллектора и, при необходимости, окружающих тканей производят, как правило, единым блоком, т.к. такой характер оперативного вмешательства повышает степень радикализма в связи с тем, что при этом не обнажается поверхность опухоли, не пересекаются лимфатические пути и, следовательно, снижается риск обсеменения операционного поля опухолевыми клетками.

При выборе метода лечения рак мочевого пузыря условно подразделяют на поверхностный и инвазивный. В группу поверхностного рака входят опухоли, растущие в пределах слизистой. Под инвазивным раком подразумеваются опухоли, вовлекаю-

щие в процесс мышцу стенки мочевого пузыря ( $T_2$ - $T_3$ - $T_4$ ). Такое разделение связано с применяемыми современными методами лечения и особенностями клинического течения опухоли. При поверхностных новообразованиях возможно длительное, иногда многолетнее течение опухолевого процесса без перехода в инфильтративные формы рака. Отдаленные метастазы появляются относительно редко и лечение имеет свои особенности. Например, применяемое при поверхностном раке мочевого пузыря внутривезикулярное введение химиопрепаратов или вакцины БЦЖ при инфильтративных формах не оказывает необходимого эффекта. Для инфильтративных форм рака мочевого пузыря характерно быстрое нарастание клинических проявлений опухоли – гематурии, интоксикации, почечной недостаточности, метастазирования и т.д. Лечение при этом должно быть комплексным включая в себя применение цистэктомии, химио- и лучевой терапии.

### **Хирургическое лечение больных поверхностным раком мочевого пузыря**

Среди больных с впервые установленным диагнозом рака мочевого пузыря 70% имеют поверхностную опухоль, 25% – инфильтративную форму и 5% имеют метастазы. Таким образом, на первом месте стоит проблема лечения больных с поверхностными новообразованиями мочевого пузыря.

*Трансуретральная резекция (ТУР).* Лечение больных поверхностным раком мочевого пузыря обычно начинается с трансуретральной резекции (ТУР). Редко перед ТУР проводится химио- или иммунотерапия. Показанием для их применения служат множественные мелкие новообразования. Уменьшение количества опухолей или их полное излечение позволяют надеяться на возможность в дальнейшем сохранении мочевого пузыря. Сама операция ТУР во всех случаях носит лечебно-диагностический характер. Основная цель – это радикально удалить имеющуюся опухоль. Последующее исследование полученного материала должно ответить на ряд вопросов, определяющих тактику дальнейшего лечения больного: гистологическое строение опухоли и степень ее инвазии в стенку мочевого пузыря (категория T), степень дифференцировки опухоли (категория G) и др.

Операционные и послеоперационные осложнения после ТУР встречаются относительно редко. Многое определяется квалификацией хирурга, выполняющего операцию. Послеоперационная смертность встречается крайне редко. Причиной смерти, связанной непосредственно с выполнением ТУР, является перитонит, который возникает в связи с перфорацией мочевого пузыря. Среди осложнений ТУР мочевого пузыря по поводу опухоли первое место занимает кровотечение, которое встречается как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Во время операции кровотечение в большей или меньшей степени встречается всегда, но порой бывает очень интенсивным, и остановка его связана с большими трудностями. Обычно оно усиливается по мере приближения к основанию опухоли. Поздние послеоперационные кровотечения обусловлены отхождением струпов на месте произведенной резекции.

Переходно-клеточный рак мочевого пузыря – это болезнь слизистой оболочки, о чем подробно написано выше, а поэтому после операции необходимо с целью профилактики рецидива заболевания проводить химио- или иммунотерапию. Без проведения соответствующих лечебных мероприятий рецидивы рака встречаются в 40-80% случаев.

*Открытая резекция мочевого пузыря* в настоящее время применяется крайне редко. Показанием к ней служат большие опухолевые образования, удаление которых с помощью ТУР чревато обильным кровотечением или перфорацией стенки мочевого пузыря (например, при локализации опухоли в области верхушки), или при противопоказаниях к цистэктомии.

*Цистэктомия.* Показания к цистэктомии при поверхностном раке мочевого пузыря неоднозначны. Наиболее активные хирурги рекомендуют удалять мочевой пузырь при мало дифференцированном раке, невзирая на то, что его можно удалить с помощью ТУР. Основным аргументом при этом служит то обстоятельство, что при такой структуре опухоли дают частые рецидивы и возможно их прогрессирование в инвазивные формы (до 15%).

Amling С.Н. et. al., (1994) считают, что цистэктомия при поверхностных новообразованиях мочевого пузыря показана больным с низкодифференцированным раком ( $G_3$ ), которым проводилось консервативное лечение (ТУР + внутрипузырная химио- или иммунотерапия) и у которых возникли ранние рецидивы (через 3 месяца) после операции, не поддающиеся ТУР. Цистэктомия показана и больным, у которых отмечено увеличение стадии заболевания.

### **Химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря**

Последние годы, в связи с внедрением в клиническую практику иммунотерапии, химиотерапия при поверхностном раке мочевого пузыря стала использоваться значительно реже. В основном применяется адьювантная внутрипузырная химиотерапия. Обычно ее назначают после оперативного вмешательства (ТУР), т.е. речь идет о лекарственной химиотерапии с целью профилактики рецидива заболевания. Тем не менее у отдельных больных применяется и неадьювантная терапия. Показаниями к ней служат: 1) множественные поражения мочевого пузыря, когда невозможно выполнить ТУР и имеются противопоказания к цистэктомии; 2) нерадикально выполненная предшествующая ТУР; 3) наличие рака *in situ*; 4) невозможность применения препаратов для проведения иммунотерапии.

Внутрипузырная химиотерапия имеет свои достоинства: 1) создается большая концентрация лекарственного средства, действующего непосредственно на опухоль; 2) значительно снижается всасываемость препарата в общий кровоток, что уменьшает проявление системной токсичности; 3) папиллярные опухоли имеют гораздо большую всасывающую поверхность, чем нормальная слизистая, т.е. токсическое действие на опухоль гораздо более выражено, чем на неизмененную слизистую; 4) лекарственное средство оказывает воздействие на субклинические, опухолевые образования слизистой мочевого пузыря.

В настоящее время для внутрипузырной химиотерапии наиболее часто применяются тиотэф, адриамицин и митомицин С.

*Тио-тэф* – один из первых противоопухолевых препаратов – полифункциональный алкилирующий агент, относящийся к группе этилениминов, действующий на активно делящиеся клетки и подавляющий в них синтез ДНК. Внутрипузырно применяется в дозе от 20 до 60 мг растворенного в 50 мл физиологического раствора с экспозицией до 2 часов. Вводится 1-2 раза в неделю, суммарно не более 200-220 мг под контролем анализа крови, т.к. возможна лейкопения.

*Адриамицин* (доксорубицин) и *фармрубицин* (эпирубицин) – противоопухолевые

антибиотики антрациклинового ряда. Для них характерно быстрое исчезновение из крови, они выделяются сравнительно медленно – в течение 2-х суток с мочой (20%) и калом (10%). Применяются внутрипузырно по 30-50 мг препарата в 50 мл физиологического раствора с экспозицией на 1 час. Инстиляция проводится ежедневно в течение 10 дней. Некоторые авторы рекомендуют более щадящий режим введения препарата – по 20-50 мг 2-3 раза в неделю. При появлении выраженной дизурии необходимо сделать перерыв в лечении до стихания симптомов воспаления. Кроме типичных для цитостатиков побочных явлений (тошнота, рвота, угнетение костномозгового кроветворения), антрациклиновые антибиотики кардиотоксичны. Эпирубицин менее токсичен, чем доксорубицин. При внутрипузырном введении перечисленные осложнения встречаются крайне редко.

*Митомицин С* – противоопухолевый антибиотик, выпускается во флаконах по 5-30-40 мг и вводится внутрипузырно от 20 до 50 мг в 20-40 мл физиологического раствора 1 раз в неделю до 8-10 доз.

Но все же при поверхностном раке мочевого пузыря чаще всего используется адьювантная химиотерапия. Многочисленные исследования различных авторов показывают, что применение адьювантной внутрипузырной химиотерапии у больных с поверхностным раком мочевого пузыря снижает частоту рецидивов опухоли на 15-18% по сравнению с группой больных, которым проводилась только ТУР.

*Цисплатин* – современный высокоэффективный, платиносодержащий препарат при раке мочевого пузыря. Применяется в дозировке 60 мг/м<sup>2</sup>, разведенный в 50-100 мл изотонического раствора хлорида натрия 1 раз в месяц.

### **Иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря.**

1. *Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря* получила широкое распространение после того, как в 1976 г. Morales et. al. впервые опубликовали данные об эффективном внутрипузырном применении вакцины БЦЖ при поверхностных новообразованиях мочевого пузыря. С тех пор во многих клинических исследованиях была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность вакцины БЦЖ в отношении поверхностного переходного папиллярного рака мочевого пузыря и рака in situ и лучшие результаты при адьювантном применении БЦЖ-терапии после ТУР по сравнению с оперативным лечением одним или в комбинации с адьювантным применением химиопрепаратов.

*Механизм действия.* Было показано, что при введении БЦЖ в мочевой пузырь развивается воспалительная реакция, взвеси микобактерий связываются с фибронектином и прикрепляются к стенке мочевого пузыря. Следующим шагом является проникновение микобактерий в стенку мочевого пузыря и в опухоль. В ответ на инстилляцию БЦЖ в моче появляются некоторые цитокины; интерлейкины (ИЛ) 1, 2, б; фактор некроза опухолей, интерферон (ИНФ)-гамма. Повышенная секреция цитокинов отмечается в течение 2-8 часов после инстилляции и снижается до нормального уровня в течение 24 часов у большинства больных. В ряде исследований путем инкубации опухолевых клеток с БЦЖ было показано, что БЦЖ не обладает прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки.

Установлено, что не активированные мононуклеарные клетки, инфильтрирующие стенку мочевого пузыря до БЦЖ-терапии, не обладают противоопухолевым действием. Наоборот, инкубация мононуклеарных клеток с ИЛ-2 приводит к их стимуляции и образованию

лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клетки), которые оказывают выраженный противоопухолевый эффект. Стимуляция мононуклеарных клеток инкубацией с БЦЖ также приводит к образованию активированных киллеров, противоопухолевая активность которых сравнима с активностью ЛАК-клеток. Возможно, оба эти механизма образования цитотоксических клеток лежат в основе противоопухолевого действия БЦЖ.

Таким образом, механизм противоопухолевого действия вакцины БЦЖ до конца не изучен. Однако многочисленными исследованиями показано, что в основе его лежит локальная иммунная реакция, в которой задействованы Т-лимфоциты, макрофаги, целый ряд цитокинов.

*Дозы и режимы лечения.* Вопрос о дозе вакцины БЦЖ служит предметом многочисленных дискуссий. Стандартной разовой дозой БЦЖ, которая применялась до недавних пор в большинстве исследований, считалась доза 120 мг. Однако наряду с высокой эффективностью внутрипузырных инстилляций практически всеми специалистами отмечалась выраженная токсичность БЦЖ-терапии. Стремясь к снижению частоты побочных эффектов, многие авторы пошли по пути уменьшения дозы БЦЖ до 81, 75, 27 мг. Во многих исследованиях показано, что низкие дозы вакцины БЦЖ могут быть так же эффективны, как и высокие. Продолжает обсуждаться вопрос об оптимальной схеме лечения. Режим внутрипузырной БЦЖ-терапии с шестью еженедельными инстилляциями, предложенный Morales, применяется до сих пор. Однако продолжают исследования по выработке других методов введения вакцины.

Вероятность развития осложнений, связанных с применением БЦЖ, составляет 5-10%. Наиболее часто местное побочное действие внутрипузырной БЦЖ-терапии выражается в развитии дизурических явлений и цистита, появление которых отмечают у 80% больных, а макрогематурия у 40% пациентов. Обычно подобные симптомы появляются после 2-3 введений БЦЖ, начинаются через 2-3 часа после инстилляций и продолжаются в течение 1-2 суток. С увеличением количества инстилляций выраженность побочных проявлений может нарастать. Чаще указанные проявления проходят самостоятельно, или может быть проведено симптоматическое лечение. Системным проявлением побочного действия БЦЖ-терапии является повышение температуры тела, не превышающее 38,5°C, которое отмечают до 40% пациентов в день инстилляций. Обычно продолжительность лихорадки составляет не более 48 часов. Специального лечения не требуется, или могут применяться жаропонижающие препараты.

*2. Применение интерферонов (ИНФ) для иммунотерапии рака мочевого пузыря.* Интерферон (ИНФ) обладает выраженным противовирусным действием, ингибируют рост нормальных и трансформированных клеток, изменяет митогенное действие различных рост-стимулирующих факторов, регулирует экспрессию генов, связанных с неопластической трансформацией, продемонстрирован регуляторный эффект ИНФ-а на различные клетки иммунной системы: макрофаги, НК-клетки, Т и В-лимфоциты. Обнаружена противоопухолевая активность ИНФ при многих новообразованиях.

Известны несколько видов ИНФ: интерфероны – альфа, бета и гамма. Наиболее изученным и эффективным при РМП является ИНФ-альфа.

Механизм действия, посредством которого ИНФ-а проявляет свою противоопухолевую активность и предотвращает рецидивы рака мочевого пузыря, представляется комплексным. В этот процесс может быть вовлечено прямое ингибиторное воздействие ИНФ на опухолевые клетки. Также многочисленными исследованиями показано, что внутрипузырные инстилляций ИНФ связаны с инфильтрацией стенки



мочевого пузыря НК-клетками и Т-лимфоцитами. То есть в стенке мочевого пузыря в ответ на интрапузырное введение ИНФ развивается местный иммунный процесс, который, видимо, и является основным действующим началом в достижении противоопухолевого эффекта. Внутрипузырное введение ИНФ сопровождается не только локальным, но и системным иммуномодуляторным эффектом. Отмечается строгая зависимость эффективности иммунотерапии от дозы ИНФ. Так, полная регрессия опухоли при внутрипузырной терапии рака *in situ* достигнута у 43-45% больных при применении разовой дозы 100 млн. ед. и лишь у 5-6% пациентов при использовании дозы 10 млн. ед.. При профилактическом применении внутрипузырных инстилляций ИНФ также отмечается тенденция к снижению числа рецидивов у больных, получающих высокую дозу цитокина.

Исследователи отмечают минимальное побочное действие препарата и хорошую переносимость лечения. Системная токсичность проявляется в развитии гриппоподобного синдрома. Локальная токсичность заключается в незначительной или умеренной дизурии и наблюдается редко. Местная и системная токсичность при иммунотерапии вакциной БЦЖ значительно более выражена, чем при применении ИНФ.

*Применение интерлейкина-2 и других иммуномодуляторов.* Наряду с широким применением в клинической практике вакцины БЦЖ и интерферона-альфа ведется активный поиск других иммуномодуляторов, которые могли бы быть эффективно использованы при раке мочевого пузыря. Значительный интерес представляют данные о результатах применения интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Первая попытка лечения рака мочевого пузыря ИЛ-2 была предпринята в 1984 году Pizza et. al. Шесть больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря получали внутривоуховые инъекции 1968-4046 ЕД. ИЛ-2 с высокой биологической активностью. ИЛ-2 вводили в дозе 0,5 мл в течение 27-54 дней. У 3-х больных наблюдали полную регрессию опухоли через 2 недели, у 2-х пациентов отмечена 70% регрессия опухоли через 1 месяц, а у шестого больного, которому на 25-й день после начала лечения была произведена цистэктомия, выявлен массивный некроз, затрагивающий всю опухолевую массу.

В 1987 г. Pizza et. al. (81) опубликовали результаты применения ИЛ-2 у 14 больных раком мочевого пузыря в стадии T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>. ИЛ-2 вводили внутрипузырно по 3520-8200 ЕД два раза в месяц в течение 1-3 мес. При этом у 5 больных отмечалась полная регрессия опухоли после 2-5 инстилляций. В дальнейшем эти больные наблюдались 5-40 мес. без признаков рецидива, а у 4-х пациентов наблюдалась регрессия опухоли более чем 50% и у остальных – лишь субъективный эффект. В последующие годы были опубликованы немногочисленные работы, в которых сообщались результаты применения ИЛ-2 при раке мочевого пузыря. В 1998 г. Б.Я.Алексеев представил результаты внутрипузырного применения препарата “Ронколейкин” у 14 больных поверхностным раком мочевого пузыря (T<sub>1a</sub>-T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>). Препарат вводили в мочевой пузырь по 1 млн. МЕ в 50 мл физиологического раствора 2 раза в сутки (каждый раз на 3 часа) в течение 4-х последовательных дней каждого месяца на протяжении 5 месяцев. В результате лечения полная регрессия опухоли получена у 6 и частичная – у 6 человек. Таким образом, результаты применения ИЛ-2 при раке мочевого пузыря противоречивы. Некоторые авторы сообщают об очень хороших результатах, другие не подтверждают этого. По-видимому, метод нуждается в дальнейшем совершенствовании.

## Хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря

В лечении инвазивного рака мочевого пузыря ведущее значение имеет хирургический метод. Все виды операций можно разделить на органосохраняющие и органонуносящие. К первой относится трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря и открытое оперативное удаление части органа – резекция мочевого пузыря, ко второй – цистэктомия. Кроме того, используются различные типы паллиативных, оперативных вмешательств в зависимости от цели, которую они преследуют: остановка кровотечения, отведение мочи и др.

**Резекция мочевого пузыря.** Пожалуй, до сих пор резекция мочевого пузыря при инвазивном раке является наиболее распространенным типом оперативного вмешательства. Операции осуществляются в различных вариантах и объемах: электроэксцизия, плоскостная резекция, сегментарная резекция, гемиррезекция, обширные резекции с аутопластикой мочевого пузыря с окружающими тканями, операции требующие реимплантации мочеточников в оставшиеся участки мочевого пузыря.

**Показания.** В настоящее время в связи с появлением ТУР и расширению показаний к цистэктомиям, показания к резекции мочевого пузыря сузились и в западных странах на долю резекции мочевого пузыря приходится не более 10% оперативных вмешательств.

Считается, что эта операция может быть произведена при первичном поражении мочевого пузыря, категория T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>; опухоль должна быть одиночной, локализоваться на подвижных стенках мочевого пузыря и отстоять от шейки не менее чем на 3 см; размеры опухоли не должны превышать 5-6 см в диаметре; при нахождении опухоли менее чем на 1 см от устья, необходимо наложить уретероцистонеоанастомоз; в окружающей макроскопически не измененной слизистой и простатическом отделе уретры не должно быть рака *in situ* или тяжелых диспластических изменений. Только при соблюдении этих условий отдаленные результаты резекции мочевого пузыря не уступают таковым после цистэктомии.

Эти показания могут быть расширены у больных, получавших неоадьювантную химиотерапию с хорошим эффектом. Допускается выполнение органосохраняющей операции при центральной локализации опухоли, включая основание мочевого пузыря. В таком случае считается возможной операция с реимплантацией мочеточников при расположении опухоли в зоне устья. Не считается противопоказанием наличие рака *in situ* и в остающейся слизистой или по краю резекции, так как данным больным может быть проведена внутривезикулярная БЦЖ-терапия после операции.

Частота послеоперационных осложнений зависит от типа произведенной операции. При обычных резекциях мочевого пузыря они не часты, а при операциях, сопровождающихся уретероцистонеостомией, различными вариантами пластического замещения удаленных участков мочевого пузыря, их частота увеличивается. Так, по данным М.Ф.Поляничко, послеоперационные осложнения наблюдались у 64 (11,8%) из 541 радикально оперированного больного, в том числе у 43 (18%) пациентов из 238 после расширенных операций. Наиболее часто имеют место осложнения воспалительного характера: острый пиелонефрит, мочевые затеки, нагноение операционной раны, пневмония и тому подобное. В ряде случаев послеоперационные осложнения приводят к летальным исходам.

Рецидивы рака после резекции мочевого пузыря наблюдаются в 56-65,5% случаев. Рецидивные опухоли нередко могут локализоваться в участках стенки мочевого пузыря, отстоящих от места произведенной ранее резекции, и являются по сути новыми

ми опухолями, что укладывается в концепцию рака мочевого пузыря как заболевания слизистой. В ряде исследований было показано, что даже на значительном расстоянии от основного очага опухолевого роста встречаются множественные участки дисплазии от I до IV степени и метаплазии. Следовательно, даже при самом радикальном органосохраняющем оперативном вмешательстве в остающейся слизистой оболочке имеются изменения, являющиеся потенциальными источниками злокачественного роста. Пятилетняя выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря ( $T_2$ - $T_3$ ) после резекций мочевого пузыря различного объема составляет 32,5-79,4%.

**ТУР при инвазивном раке мочевого пузыря.** Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, нашедшая широкое применение при лечении поверхностного рака, используется рядом авторов и при инвазивных новообразованиях. Однако существует ряд моментов, сдерживающих применение ТУР при инвазивном раке: невозможность гарантированно удалить всю опухоль, всегда существует вероятность оставить жизнеспособные опухолевые клетки в макроскопически неизмененных участках стенки мочевого пузыря. К тому же, при этой операции не удаляются регионарные лимфатические узлы, которые при инвазивном раке поражаются довольно часто (до 10% при стадии  $T_2$ ).

**Показания к ТУР.** ТУР при инвазивном раке мочевого пузыря может быть использована в качестве одной из составляющих комбинированной терапии. Обычно речь идет о больных, которым по тем или иным причинам не может быть произведена цистэктомия, или при планировании органосохраняющего лечения. В таких случаях ТУР применяется для максимально возможного удаления опухоли, а вторым и третьим этапами проводятся химиотерапия и лучевая терапия. Трансуретральную резекцию мочевого пузыря применяют как паллиативную операцию у иноперабельных больных с целью остановки кровотечения, паллиативного удаления опухолевых масс и пр. В этих случаях целесообразно сочетать ТУР с лазерным воздействием, электровапоризацией и другими методами, обеспечивающими наиболее эффективное и быстрое достижение нужного результата. Трансуретральной резекцией мочевого пузыря можно ограничиться также у пациентов с опухолью в стадии  $T_{3a}$ , у которых в результате неoadьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии достигнута полная регрессия опухоли, подтвержденная данными ТУР и гистологического исследования.

**Цистэктомия.** В данной главе мы не станем останавливаться на технике выполнения цистэктомии, поскольку она хорошо описана в многочисленных руководствах. Только отметим вкратце показания к выполнению цистэктомии и способах деривации мочи.

**Показания:**

- 1) быстро рецидивирующий поверхностный рак мочевого пузыря, когда не удается добиться излечения или длительной ремиссии после применения ТУР и внутрипузырной БЦЖ-терапии, особенно высокозлокачественные опухоли  $T_1 G_3$ ;
- 2) множественное (субтотальное и тотальное) опухолевое поражение мочевого пузыря;
- 3) прогрессия поверхностного рака мочевого пузыря (увеличение категории «Т»);
- 4) инвазивный рак, локализация и размеры которого не позволяют выполнить радикальную резекцию с сохранением достаточной емкости мочевого пузыря. При опухолях, выходящих за пределы стенки мочевого пузыря ( $T_3$ - $T_{4a}$ ), лечение целесообразно начать с неoadьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии.

*Деривация мочи.* Основным вопросом, который приходится решать после выполнения радикальной цистэктомии, является отведение мочи. На сегодняшний момент можно выделить 3 варианта:

1) наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, кишечная пластика с формированием “сухих” и “влажных” уростом);

2) внутреннее отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Moinz pouch II);

3) создание кишечных резервуаров, выполняющих функцию мочевого пузыря и обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания (различные варианты конструирования ортотопического мочевого пузыря, анастомозируемого с уретрой; ректальный мочевой пузырь).

В настоящее время основным методом деривации мочи многими авторами признается создание ортотопического мочевого пузыря, обеспечивающего наилучшее качество жизни пациента. Если к операции подобного типа существуют противопоказания, например опухолевое поражение уретры, то следует применять варианты с конструированием, накапливающих мочу резервуаров с формированием “сухой” уростомы. К операциям, приводящим к неконтролируемому постоянному выделению мочи, следует прибегать в исключительных случаях: у престарелых и ослабленных больных, имеющих серьезные сопутствующие заболевания, у больных, нуждающихся в паллиативном отведении мочи из верхних мочевых путей.

С точки зрения качества жизни все варианты деривации мочи можно разделить на 2 большие группы: 1) операции, при которых моча выделяется постоянно и больные вынуждены пользоваться мочеприемником; 2) операции, целью которых является удержание мочи больным, что должно повысить качество его жизни. К первому типу операций можно отнести уретерокутанеостомию, уретероилеокутанеостомию (операцию Брикера), уретеросигмокутанеостомию. Ко второму типу операций относятся уретеросигмостомия и варианты, при которых конструируются различные виды резервуаров, накапливающих мочу и опорожняющихся по желанию пациента либо путем катетеризации (наружное дренирование с образованием “сухой” уростомы), либо произвольно естественным (ортотопический мочевой пузырь) или неестественным (операции типа Moinz pouch II, ректальный мочевой пузырь) путем.

*Осложнения.* Цистэктомия является травматичным оперативным вмешательством, часто сопровождается интраоперационным кровотечением. Продолжительность операции зависит от мастерства хирурга, способа отведения мочи и других причин. У значительной части больных наблюдаются послеоперационные осложнения. Интраоперационная смертность составляет 2,3-26,9%. Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11-70% больных. Среди них длительный парез кишечника отмечается в 5,6-70% наблюдений, недостаточность уретро-резервуарного анастомоза составляет до 19%, недостаточность межкишечного анастомоза наблюдается у 4-11,7% пациентов; раневая инфекция – у 11%; сепсис имеет место в 1,7-3% наблюдений. У 1-9,1% развивается нарушение мозгового кровообращения. Кроме того, послеоперационный период у 1-3% пациентов осложняется развитием тромбоза ветвей легочной артерии, инфарктом миокарда. Поздние осложнения наблюдаются у 12-23,4% больных, перенесших цистэктомию. Среди них обструкция мочеточничко-кишечного соустья имеет место у 2,4-20,4% пациентов, некроз и рубцевание дистального отдела левого мочеточника – у 2%, рефлюкс мочи в верхние мо-

чевые пути – у 2-10,2%, стриктура уретры – у 2% больных. Стеноз инвагинационного клапана развивался в 2-4,3% наблюдений, недостаточность “сухой” стомы отмечали до 3,5%, а образование камней в резервуаре – около 4-5% больных.

*Результаты цистэктомии.* Оперативное удаление мочевого пузыря и регионарных лимфатических узлов не является гарантией излечения больного. По данным разных авторов, до 60% больных страдают от рецидива заболевания. Локальные и локорегиональные рецидивы рака мочевого пузыря развиваются у 4,8-33% больных, отдаленные метастазы появляются у 20,8-25%. Появление опухоли в мочеиспускательном канале после радикальной цистэктомии отмечается в 1,9-13,2% наблюдений. Рецидивы рака в уретре чаще наблюдается при мультифокальном поражении мочевого пузыря, диффузной карциноме *in situ* распространении опухоли на шейку мочевого пузыря и простатический отдел уретры, то есть при состояниях, являющихся показанием к уретрэктомии. Отмечено, что рецидивы в уретре наблюдаются реже у больных с ортотопическим мочевым пузырем по сравнению с пациентами, подвергнутыми другим методам отведения мочи. Отдаленными метастазами рака мочевого пузыря чаще поражаются легкие, кости, печень, лимфатические узлы. Описаны единичные случаи появления рецидивной опухоли в идеальном кондуите.

### **Лучевая терапия рака мочевого пузыря**

*Показания для лучевой терапии.* На основе многолетнего опыта применения лучевой терапии, большинство специалистов используют следующие критерии отбора больных для лучевой терапии, которые предложены на IV согласительной конференции по лечению больных раком мочевого пузыря:

- 1) безусловным показанием является морфологическое подтверждение диагноза;
- 2) опухоли мочевого пузыря T<sub>2</sub>, T<sub>3a</sub>, а также T<sub>3b</sub> размером не более 5-7 см без сопутствующего рака *in situ*;
- 3) отсутствие воспалительных заболеваний таза, толстого кишечника и симптомов хронической спаечной болезни вследствие ранее перенесенных хирургических вмешательств;
- 4) нормальная емкость мочевого пузыря и отсутствие большого дивертикула.

Ограничение для проведения лучевой терапии по возрасту практически не существует, хотя наличие склеротических изменений сосудов таза может влиять на результаты лучевого лечения.

Опухоли мочевого пузыря – гетерогенные по течению заболевания. В связи с этим факторы прогноза имеют важное значение для оценки ответа на проведенное лечение, а также последующего течения заболевания. Более благоприятный прогноз у больных с опухолью папиллярного строения, чем солидной. В первом случае риск развития метастазов значительно ниже. Факторы, которые негативно влияют на исход заболевания – более высокая категория T, наличие гидронефроза, большое распространение опухоли за пределы стенки мочевого пузыря.

Имеются данные, подтверждающие, что переходно-клеточный рак мочевого пузыря имеет потенциально короткое время удвоения. В таких случаях улучшение результатов можно достичь схемами ускоренного фракционирования. Повышение эффективности может быть получено с использованием гиперфракционирования дозы. При этом усиливается повреждающее действие на опухоль при одновременном снижении повреждения окружающих тканей. Проблема гипоксии опухолевых клеток мо-

жет решаться с помощью радиосенсибилизаторов. Как известно, ряд химиопрепаратов, таких, как 5-ФУ, адриабластин, цисплатин, гемцитабин, обладают радиосенсибилизирующими свойствами.

*Методика и результаты лучевой терапии.* Ранее в план облучения включался весь таз, общие, наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы. В настоящее время большинство специалистов радиологов, онкологов планируют в объем мишени мочевого пузырь, паравезикальную клетчатку и лимфоузлы ниже бифуркации общей подвздошной артерии, т.е. уровень L5-S1. Однако до настоящего времени нет убедительных данных, что облучение тазовых лимфоузлов улучшает выживаемость. Международная согласительная конференция по лечению рака мочевого пузыря не рекомендовала всем больным, т.е. рутинно, проводить лучевую терапию на область лимфоузлов.

Мочевой пузырь является не строго фиксированным органом. Его форма и объем варьируют у разных больных. Следовательно, стандартные анатомические ориентиры не всегда помогают в планировании лучевой терапии. В связи с этим очень важен выбор размеров полей на основании визуализации всего мочевого пузыря и распространения опухоли. Как правило, используются поля шириной 10 см и высотой 8-10 см, хотя известно, что стандартное поле шириной 10 см у 25% больных может не полностью охватывать весь объем предполагаемой мишени. Наиболее точную информацию в плане предлучевой подготовки дает компьютерная томография. Суммарная очаговая доза при непрерывном курсе должна составлять 60 Грей, при расщепленном курсе – до 72 Грей.

Облучение проводится с помощью линейных ускорителей или терапевтических гамма-установок. Используется методика как статического, так и подвижного облучения. Статическое облучение чаще проводят с 4-х полей (2-х передних и 2-х задних). Углы наклона передних полей составляют 40-45°, а задних – 60-70°. В ряде клиник используется трех- и пятипольная методика статической лучевой терапии. Подвижная дистанционная гамма-терапия выполняется при углах качания 180-360°.

Высокоэнергетическое облучение проводится на ускорителях 6-20 МэВ. Чаще используется четырехпольное облучение с переднего, заднего и двух латеральных полей. Иногда применяется методика трехпольного или ротационного облучения.

*Результаты дистанционной лучевой терапии.* В целом, по данным литературы, полную регрессию опухоли удается достичь у 30-50% больных. Положительный эффект от лечения зависит от ряда прогностических факторов, таких, как: стадия (T), размер опухоли, гистологическое строение, степень дифференцировки, обструкция устья мочеточника на месте расположения новообразования. В случаях, когда не удастся достичь полной регрессии, пациентам показано выполнение цистэктомия. При полной регрессии сохраняется возможность рецидива опухоли, что также может служить показанием для удаления мочевого пузыря.

В ряде исследований было показано, что полной регрессии опухоли чаще удается добиться, когда лучевой терапии предшествует ТУР видимых образований мочевого пузыря.

Как видно из представленных данных, выживаемость очень варьирует и зависит от распространенности заболевания. Необходимо отметить, что большинство пациентов имели сопутствующие заболевания, что в целом повлияло на результаты лечения. Следовательно, лучевая терапия может быть эффективной не более чем у 40-50%

больных инвазивным раком мочевого пузыря. Поэтому принятие решения об органосохранном лечении связано с определенным риском дальнейшего прогрессирования заболевания.

### **Предоперационная лучевая терапия инвазивного рака мочевого пузыря**

Неудовлетворительные отдаленные результаты только хирургического лечения инвазивного рака мочевого пузыря привели к применению предоперационной лучевой терапии в различных вариантах. При этом преследовались следующие цели:

- 1) снизить биологическую активность опухоли, подавляя митоз, хромосомную абберацию и имплантационную способность опухолевых клеток;
- 2) оказать воздействие на микроочаги опухоли в регионарных лимфатических узлах;
- 3) обеспечить проведение операции в абластических условиях.

Использовались следующие методы предоперационной лучевой терапии:

- облучение интенсивно-концентрированным методом фракционирования дозы (по 4-5 Гр. ежедневно до СОД 20-25 Гр.) с последующей радикальной операцией через 1-3 дня после последнего сеанса облучения;
- облучение дробно-протяженным (классическим) методом фракционирования дозы (по 2 Гр. 5-6 раз в неделю до СОД 40-45 Гр.) с отсроченной цистэктомией через 3 недели после окончания лучевой терапии. При этом предполагалось, что большие суммарные дозы лучевой терапии имеют больше шансов снизить число местных рецидивов и метастазов, хотя при этом возрастает число лучевых осложнений.

Результаты проведенных исследований показали, что предоперационная лучевая терапия, проведенная интенсивно-концентрированным методом, оказалась эффективной при небольших размерах инвазивного рака мочевого пузыря, в то время как облучение классическим методом фракционирования существенно не улучшило как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, так как оно несколько увеличивает количество операционных и послеоперационных осложнений, большинство больных умирали в основном от отдаленных метастазов. Вероятно, применение классического метода фракционирования дозы имеет ограниченное применение при местно-распространенных формах инвазивного рака мочевого пузыря, так как к моменту подстановки диагноза у большинства больных уже имеются микрометастазы в отдаленных органах.

### **Послеоперационная лучевая терапия**

Использование лучевого лечения после хирургического вмешательства вызывает дискуссию и до настоящего времени. Как правило, послеоперационная лучевая терапия используется по следующим показаниям:

- 1) для снижения частоты местного рецидива.
- 2) в случае нерадикального удаления, при прорастании опухоли в соседние органы.

В настоящее время послеоперационная лучевая терапия проводится в срок до 4-х недель после оперативного вмешательства. Авторами используются классический метод фракционирования дозы до СОД 50 и более Грей. Частота и тяжесть последующих осложнений зависят от места первичной локализации опухоли, объема оперативного вмешательства. При этом часто возникает опасность лучевого повреждения тонкого или толстого кишечника. Это объясняется тем, что лучевая терапия следует

за частичным или полным удалением мочевого пузыря, и кишечник может быть фиксирован спайками или занимать всю полость малого таза вместо удаленного мочевого пузыря. Учитывая это, необходимо тщательное планирование послеоперационной лучевой терапии для снижения частоты повреждения окружающих тканей и органов.

### **Химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря**

Оценка результатов лечения инвазивного рака мочевого пузыря показала, что локальное лечение (цистэктомия, лучевая терапия или их комбинация) может контролировать течение заболевания примерно у 50% больных. Развитие местного рецидива, отдаленных метастазов ведут к прогрессированию и распространению заболевания. Поиск дальнейших методов лечения привел к изучению эффективности различных химиопрепаратов в режиме монотерапии, а также их комбинаций. Данные исследований, опубликованных в литературе, показали, что регрессия опухоли варьировала от 20% в случае применения монокимиотерапии до 70% при использовании полихимиотерапии.

В основном используются следующие сочетания:

- 1) неоадьювантная химиотерапия до хирургического или лучевого лечения;
- 2) комбинированное использование химиотерапии и лучевой терапии. Химиотерапия, как правило, используется в начале и по окончании курса лучевой терапии. Таким образом, осуществляется пространственная кооперация при одновременном локальном и системном воздействии на опухоль;
- 3) адьювантная химиотерапия после радикального хирургического лечения или лучевой терапии, выполненной по радикальной программе;
- 4) альтернирующий режим предусматривает чередование химиотерапии и лучевой терапии.

Рак мочевого пузыря чувствителен к цисплатину, оксалиплатину (26-675%), паклитакселу (42%), гемцитабину (33%), ифосфамиду (28%), доксорубицину (17%), митомицину С (13%).

Чаще используются комбинации препаратов и в последнее время новым стандартом химиотерапии рака мочевого пузыря с включением гемцитабина и препаратов платины (по Л.М. Манезюк, 2005).

Приводим наиболее распространенные схемы химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря:

GP: Цисплатин 50 мг/кв.м. внутривенно 1-ый день.

Гемцитабин 800-1000 мг/кв.м. внутривенно в 1-ый и 8-ой дни.

Повторный курс через 28 дней.

Паклитаксел 175 мг/кв.м. трехчасовая внутривенно инфузия 1-ый день.

Цисплатин 75 мг/кв.м. внутривенно в 1-ый день.

Повторный курс каждые три месяца.

CISCA (CAP) Циклофосфан 400 мг/кв.м. внутривенного в 1-ый день.

Доксорубицин 40 мг/кв.м в 1-ый день.

Цисплатин 70 мг/кв.м. в 1-ый день.

### **Неоадьювантная химиотерапия**

Основными задачами неоадьювантной химиотерапии являются уменьшение объема опухоли, воздействие на микрометастазы, неопределяемые клинически в период



постановки диагноза, повышение абластичности операции и резектабельности опухоли. Неoadьювантная химиотерапия играет наиболее существенную роль в последующем решении по сохранению органа.

Однако проведенные многоцентровые исследования об эффективности неoadьювантной химиотерапии приносят совершенно разноречивые результаты. Появление новых препаратов, совершенствование схем неoadьювантной химиолучевой терапии и последующие исследования, которые проводятся в настоящее время, должны определить место этого метода в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря.

### **Адьювантная химиотерапия**

Адьювантная химиотерапия может выполняться немедленно или отсроченно после оперативного лечения. Целесообразность ее выполнения определяется прогнозом течения заболевания, основанном на факторах риска, когда ожидается дальнейшее прогрессирование заболевания или развитие местного рецидива.

Наибольшее ее преимущество в том, что она проводится после патолого-анатомического исследования, и клиницист располагает наиболее достоверными и объективными данными о распространении опухолевого процесса в мочевом пузыре и состоянии регионарных лимфоузлов. Следовательно, можно высказаться о прогнозе заболевания и необходимости проведения адьювантной химиотерапии. Внедрение в хирургическую практику ортотопической пластики мочевого пузыря все чаще используется урологами, онкологами. Однако сохранение части мочеиспускательного канала может снизить радикальность хирургического вмешательства и привести к последующему рецидиву заболевания.

Негативным аспектом адьювантной химиотерапии является то, что она выполняется после удаления мочевого пузыря. Следовательно, отсутствуют измеряемые опухоли, что могло бы служить объективным показателем эффективности проводимого лечения. Также трудно оценить результаты адьювантной химиотерапии после проведения радикального курса лучевой терапии, так как последующие 3-6 месяцев продолжается реализация эффекта лучевой терапии.

*Результаты адьювантной химиотерапии.* Проведен ряд рандомизированных исследований по эффективности адьювантной химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Ряд исследователей показали выигрыш от применения адьювантного лечения с использованием комбинированной химиотерапии с использованием циклофосфана, адриабластина и цисплатина, при этом отмечено значительное снижение времени до прогрессирования опухолевого процесса.

Тем не менее, эффективность адьювантной терапии пока остается предметом дальнейших исследований. Надежды и перспективы использования адьювантной химиотерапии связаны с появлением новых знаний о росте злокачественных опухолей, внедрением новых химиопрепаратов в клиническую практику, изучением их наиболее эффективных комбинаций и сочетаний с другими видами адьювантного лечения.

В настоящее время считается, что адьювантная химиотерапия должна проводиться пациентам при  $pT_3 N_{0-1} M_0$  с хорошим общим статусом активности, которые могут перенести не менее 4-х циклов M-VAC. В случае неудовлетворительного общего состояния больных, нарушений функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы проведение адьювантных курсов химиотерапии проблематично.

**Профилактика.** Предупреждение профессиональных опухолей мочевого пузыря сводится к контролю над производственными процессами в анилинокрасоч-

ной промышленности и постоянному врачебному наблюдению рабочих, осуществляя им по показаниям цистоскопическое исследование. Серьезной профилактической мерой является своевременное и упорное лечение воспалительных, трофических и паразитарных заболеваний мочевого пузыря, на фоне которых может развиваться рак.

Большое значение в ранней диагностике и профилактике рецидивов рака мочевого пузыря имеет разъяснение населению необходимости немедленного обращения к урологу в случае появления крови в моче. Больные, леченные по поводу папиллом мочевого пузыря, так же как и перенесшие резекцию мочевого пузыря, должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением уролога.

### **30.10 Диспансерное наблюдение и реабилитация**

Прогноз при раке мочевого пузыря крайне неблагоприятный. Неоперированные больные часто погибают от анемии, кахексии или уросепсиса еще до появления метастазов в отдаленные органы.

Основная причина неудовлетворительных результатов лечения состоит в бессимптомном течении начальной стадии заболевания, что ведет к запоздалой диагностике.

Для улучшения отдаленных результатов органосохраняющих оперативных вмешательств большое значение имеет тщательный и регулярный цистоскопический контроль в течение всей жизни больного для выявления рецидива в самой начальной его форме и принятия своевременных мер к его ликвидации.

При решении вопроса о трудоспособности больного раком мочевого пузыря необходимо выяснить в каждом конкретном случае, является ли данное заболевание профессиональным.

Профессиональными считаются опухоли мочевого пузыря, развившиеся у работников анилинокрасочных производств при длительном соприкосновении их с канцерогенными аминсоединениями (альфа-нафтиламин, бета-нафтиламин, бензидин, 4-аминодифенил и др.). Минимальный срок контакта, предшествующий развитию опухоли, составляет 8 месяцев. Опухоль может развиваться спустя различные (до 21 года) сроки после прекращения контакта с канцерогенными аминсоединениями.

Трудоспособность больных раком мочевого пузыря строго индивидуальна. Она зависит от стадии заболевания, общего состояния больного, характера дизурических явлений, функционального состояния почек и мочевыводящих путей, результата лечения и особенностей профессии. Инвалидность II группы устанавливается неоперабельным и оперированным больным, страдающим частыми болезненными мочеиспусканиями, повторяющейся гематурией, стойкой анемией, частыми атаками пиелонефрита.

С того момента, когда у больного появляется нужда в постоянном постороннем уходе, он должен быть переведен на инвалидность I группы.

Вполне понятно, что при малой емкости мочевого пузыря, обусловленной как опухолью, так и последствиями хирургического или лучевого лечения, вопрос о трудоспособности должен решаться применительно к характеру выполняемой работы. Так, больные, которые не могут покинуть свое рабочее место при частом позыве к мочеиспусканию (рабочие у станка, педагоги, актеры и др.), должны быть переведены на другую работу.

## **Объем обследования пролеченных больных:**

- клиническое обследование;
- лабораторные исследования, в том числе цитологическое исследование осадка мочи, определение кислотно-щелочного равновесия после цистэктомии;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- цистоскопия с биопсией (после органосохраняющих операций), пальцевое исследование прямой кишки;
- рентгенография органов грудной клетки.

По показаниям выполняются:

- рентгеновская компьютерная или магнитная резонансная томография;
- остеосцинтиграфия и рентгенография конкретных областей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

Сроки обследования:

- первый год – 1 раз в 3 мес.;
- второй год – 1 раз в 6 мес.;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

## **30.12 Использованная литература**

1. Абоян И.А., Левин Э.Г., Павлов С.В. и др. Опыт применения экспресс-теста для качественного выявления антигена опухолей мочевого пузыря в моче. //В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ, Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 1998, с. 3.

2. Аль-Шукри С.Х., Комяков Б.К., Горелов С.И. и др. Надпузырная деривация мочи при цистэктомии. //В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ, Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 1998, с. 4-5.

3. Борисова А.Г., Илехин Ю.А., Идашкин Ю.Б., Галямин В.А. Отдаленные результаты лечения рака мочевого пузыря. //В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ, Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, 1998, с. 11-12.

4. Клиническая онкоурология (под ред. Проф. Б.П. Матвеева). – М., – 2003, с. 717.

5. Клиническая онкология (под ред. Н.Н. Блохина, Б.Е. Петерсона)// М.: Медицина. – 1971, Т 2, с. 440.

6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.–Вердана. – 2001, с. 243.

7. Переводчикова И.И. Противоопухолевая терапия. М.: Медицина. – 2002.

8. Самсонов В.А. Опухоли мочевого пузыря. М., – 1978.

9. Сергиенко Н.Ф., Шапльгин Л.В., Дадашев Э.О., Фурашов Д.В. К вопросу о выборе тактики хирургического лечения при раке мочевого пузыря. с. 82-83.

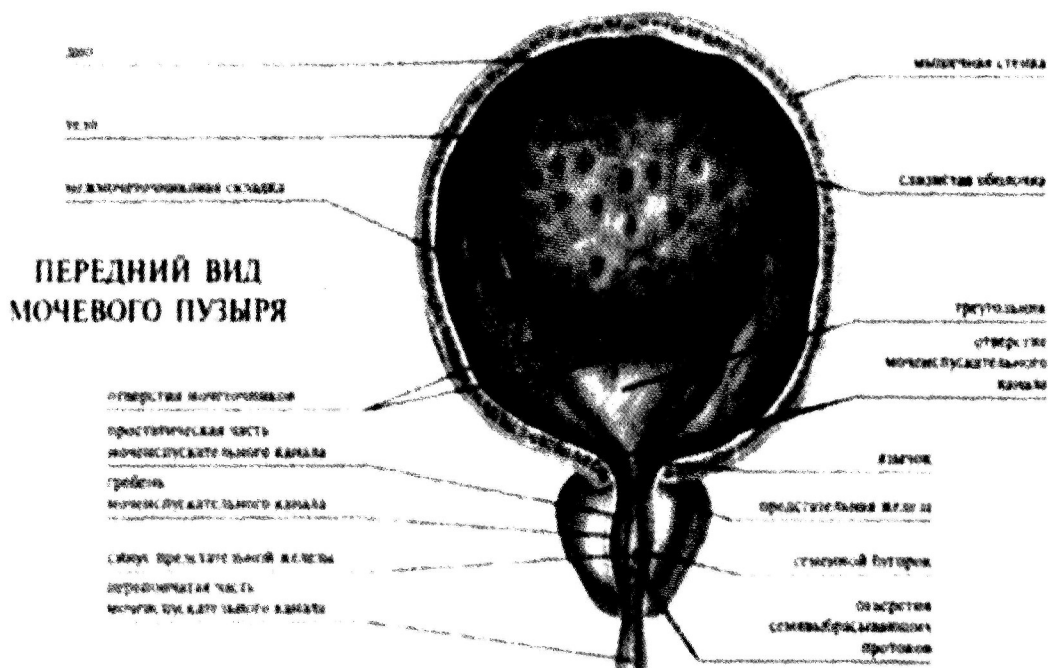
10. Тоначева О.Г., Дыхно Ю.А., Медведева Н.В. Комплексное лечение рака мочевого пузыря. с. 92-93.

11. Babaian R.J., Smith D.B. Effect of ileal conduit on patients' activities following radical cystectomy. //Urology; 1991 Jan; 37(1); P. 33-5.

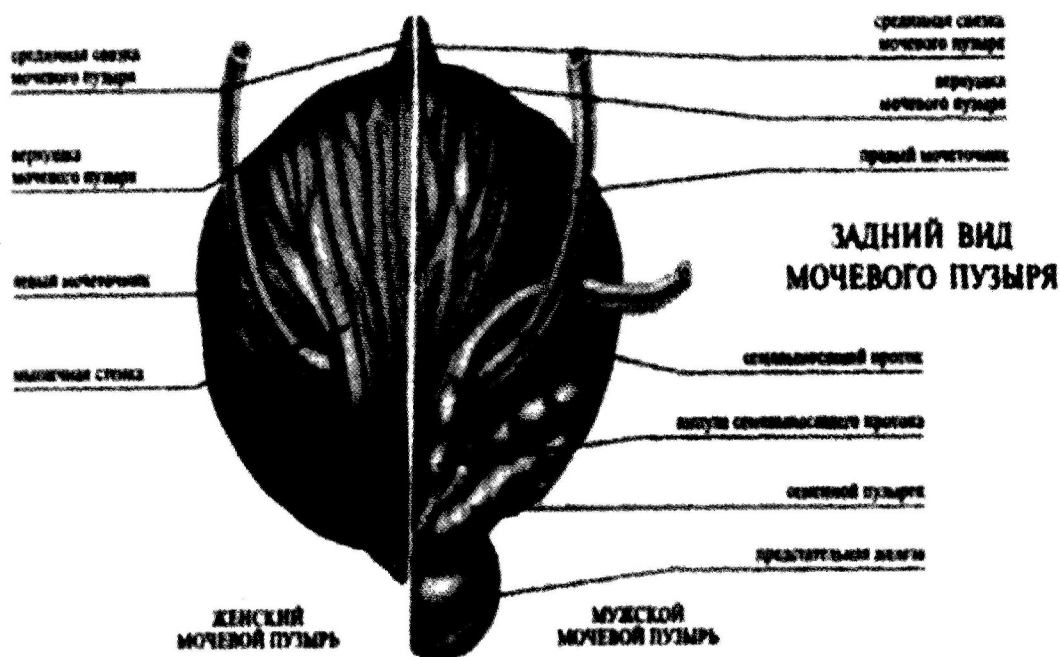
12. Bissada N.K., Marshall I.Y., Kaczmarek A. Continent urinary diversion and bladder substitution. //J-S-C-Med-Assoc. 1993 Sep; 89(9): 435-8.

13. Bosl G.J., Fair W.R., Herr H.W., Bajorin D.F., Dalbagni G., Sarkis A.S., Reuter V.E., Cordon-Cardo C., Sheinfeld J., Scher H.I. Bladder cancer: advances in biology and treatment. // Crit-Rev-Oncol-Hematol. 1994 Feb., 16(1): 33-70.

### 30.13 Иллюстрационный материал к раку мочевого пузыря



*Рис. 1. Строение мочевого пузыря (передний вид)*



*Рис. 2. Строение мочевого пузыря (задний вид)*