

## РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Академик АМН Украины, профессор Бондарь Г.В.,  
профессор Борота А. В., профессор Семикоз Н. Г.

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) до настоящего времени остается одной из актуальнейших проблем онкоурологии, ряд вопросов которой не решены до конца.

Заболеваемость раком мочевого пузыря продолжает неуклонно расти. При этом риск развития заболевания может варьировать в различных регионах в 10 раз. Мужчины болеют в 2,5 – 6 раз чаще женщин. Основную массу опухолей мочевого пузыря составляют эпителиальные опухоли. Они разделяются на доброкачественные (папилломы) и злокачественные (переходно-клеточный, сосочковый, плоскоклеточный рак и аденокарцинома).

Для рака мочевого пузыря особенно характерно нарастание заболеваемости с возрастом: опухоли почти не выявляются у людей моложе 35 лет, однако после 65 лет вероятность их появления резко увеличивается.

Среди заболевших РМП летальный исход, обусловленный основным заболеванием отмечается всего у 20 – 25% пациентов. Этот относительно благоприятный показатель объясняется тем, что в 70 – 80% случаев, РМП диагностируется на неинвазивных стадиях. У остальных больных опухоль характеризуется инфильтративным ростом уже при ее выявлении, что указывает на неблагоприятный прогноз в течении заболевания.

### Эпидемиология

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

В Украине в настоящее время на учете находится 24 тыс. больных раком мочевого пузыря и прогнозируется увеличение заболеваемости до 2010 г. в 1,4 раза, а смертности – в 2,8 раза.

### Этиология

Выделяют экзогенные и эндогенные (генетические) факторы риска развития РМП. К *экзогенным факторам риска* относятся следующие:

- воздействие производственных вредностей;
- курение;

- Хроническое воспаление;
- Ятрогенное воздействие.

**Производственные вредности.** Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была достоверно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Установлена повышенная заболеваемость среди рабочих, связанных с производством красителей, у работников резиновой и текстильной промышленности. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе «профессионального» рака мочевого пузыря является контакт с канцерогенами из группы ароматических аминов и их производных (бензидин, бета-нафтиламин, 4-аминобифенил, нитрозоамины). В настоящее время, благодаря повсеместному внедрению правил техники безопасности, направленных на уменьшение контакта с ариламинами индустриального происхождения, уровень заболеваемости РМП, сопряженной с вредным производством, заметно снижается.

**Курение** является одной из основных причин возникновения РМП, влияние которой значительно возросло в последние годы. Риск развития рака мочевого пузыря у курильщиков примерно в 20–30 раз выше по сравнению с некурящими.

Влияние ароматических аминов, которые входят в состав табачного дыма, на негативные последствия курения, в недавнем прошлом расценивалось как умеренное по сравнению с полициклическими углеводородами (ПАУ). Однако, начиная с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение «крепких» сортов сигарет так называемыми «легкими» разновидностями табачных изделий («light», «superlight» и т.д.). Последние действительно характеризуются низкой концентрацией смол и уменьшенным содержанием ПАУ в табачном дыме, при этом содержание предшественников ароматических аминов в подобных модифицированных сигаретах остается прежним. Кроме того, курильщики компенсируют «недостаточную» крепость «легких» сигарет более глубокой и продолжительной ингаляцией табачного дыма. Указанные изменения в стиле курения привели к заметному увеличению роли ароматических аминов в канцерогенезе.

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

**Ятрогенные воздействия.** К сожалению, многие случаи РМП сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уротелия, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Они заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных форм рака, что, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря.

Терапевтическое облучение органов малого таза также увеличивает риск развития рака в 1,5–4 раза.

**Эндогенные генетические факторы риска возникновения РМП включают две группы:**

- наследственные раковые синдромы;
- нормальные вариации генома.

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

**Нормальные вариации генома.** Установлено, что в формировании индивидуальной предрасположенности к РМП могут играть существенную роль не столько мутации, сколько нормальные вариации генетических последовательностей – генные полиморфизмы. В частности, риск развития рака значительно повышается при недостаточности трансфераз, инактивирующих ароматические амины. Примечательно, что неблагоприятный эффект генных вариаций наблюдается преимущественно у тех людей, которые действительно подвергаются осязательному воздействию ароматических аминов (в первую очередь, курильщики). В то же время, перечисленные полиморфизмы являются нейтральными для остальной популяции.

### **Молекулярная патология при раке мочевого пузыря**

Одним из относительно специфических для РМП явлений представляется активация онкогена HRAS1, происходящая вследствие точечных мутаций в кодонах данного гена. Повреждения HRAS1 наблюдаются примерно в 20–50% РМП.

Другим характерным для РМП событием являются делеции хромосомы 9. Их патологическое значение, вероятно, связано с инактивацией ряда генов,

ответственных за контроль клеточного цикла (в частности, наблюдаются повреждения генов CDKN2A (MTS1,p16)и INK4B (p14ARF/p15)).

Значение делеций других хромосомных локусов при РМП менее понятно. Предполагается, что делеции короткого плеча хромосомы 17 происходят в ходе прогрессии неинвазивных опухолей мочевого пузыря в инвазивные. На более поздних стадиях прогрессии РМП увеличивается встречаемость делеций хромосом 3,11,13 и 18. Считается, что данные молекулярные нарушения способствуют приобретению опухолями мочевого пузыря метастатического потенциала, хотя конкретные гены, ответственные за данный процесс, пока не выявлены.

### **Анатомия мочевого пузыря**

Мочевой пузырь (*vesica urinaria*) – представляет собой полый орган, являющийся вместилищем для скопления мочи. Моча периодически выводится через мочеиспускательный канал. емкость пузыря около 500 – 700 мл и подвержена значительным индивидуальным колебаниям.

В мочевом пузыре различают: верхушку (*apex vesicae*), обращенную кверху, тело (*corpus vesicae*), дно (*fundus vesicae*) и шейку (*cervix vesicae*), которая, суживаясь, переходит в мочеиспускательный канал. В наполненном пузыре различают переднюю, заднюю и две боковые поверхности, переходящие одна в другую без четких границ. Наиболее фиксированной и неизменяющейся частью мочевого пузыря является льетодиев треугольник (*trigonum vesicae*).

Стенка мочевого пузыря, кроме брюшины, окутывающей верхнюю, заднюю и отчасти боковые поверхности (*tunica serosa*), состоит из слизистой, подслизистого слоя и мышечной оболочки. Слизистая оболочка (*tunica mucosa*), состоящая из волокнистой соединительной ткани, местами аденоидной, в которой иногда встречаются скопления лимфатических клеток, покрывает внутреннюю поверхность мочевого пузыря и рыхло соединена с подлежащей мышечной оболочкой. При пустом пузыре она складчатая, за исключением небольшого пространства треугольной формы (*trigonum vesicae*), где подслизистый слой отсутствует и слизистая оболочка тесно спаяна с мышечной. При растяжении мочевого пузыря складки слизистой легко сглаживаются. Вершиной треугольника является внутреннее отверстие мочеиспускательного канала (*ostium urethrae internum*). Подслизистый мышечный слой треугольника у верхушки окутывает начало мочеиспускательного канала и переходит в *m. sphincter vesicae*, окружающий мочеиспускательный канал до *diaphragma urogenitalis*. Основание треугольника образовано поперечной возвышенной складкой (*plica interureterica*), которая соединяет устья мочеточников (*ostium ureteris*). Мочеточники пронизывают стенку мочевого пузыря в косом направлении.

Мочевой пузырь расположен в переднем отделе малого таза позади лонного сочленения. Пустой пузырь полностью находится позади лонного сочленения, а при наполнении поднимается над ним. Форма мочевого пузыря меняется также от наполнения и положения соседних органов. Передняя стенка мочевого пузыря от симфиза отделена рыхлой клетчаткой, образуя предпузырное пространство (*spatium retropubicum*). Спереди оно ограничено предпузырной фасцией, которая покрывает переднюю поверхность и боковые стенки мочевого пузыря, сзади – передней стенкой пузыря, сверху простирается до пупка и ограничено нависающей складкой брюшины, а внизу – до дна тазовой полости и ограничено лобково-предстательными связками. Выше мочевого пузыря предпузырная фасция прилежит к пупочным артериям, заключенным во внутритазовую фасцию. От наружного листка последней к боковой стенке таза отходит фасциальная пластинка, ограничивающая предпузырное пространство от остальной клетчатки таза. Внутренний листок внутритазовой фасции заходит за боковой край задней поверхности мочевого пузыря. Мочевой пузырь снизу прочно соединен с мочеполовым треугольником. Это достигается при помощи предстательной железы, которая прочно сращена с мышечным слоем мочевого пузыря, фасциями тазового дна и мочеполовой диафрагмой. Проходящий через предстательную железу и мочевой треугольник мочеиспускательный канал прочно соединяет мочевой пузырь с тазовым дном. Верхушкой мочевого пузыря соединен с пупочным кольцом пузырно-пупочной связкой.

**Кровоснабжение мочевого пузыря.** Артерии мочевого пузыря идут от *a. iliaca interna* и ее пупочной ветви. Верхнюю часть пузыря питают веточки *a. vesicalis superior*, дно и нижнюю часть – *a. vesicalis inferior*. Помимо этого, дно мочевого пузыря снабжено и веточками *a. rectalis media*, *a. pudenda interior* et *a. obturatoria*. Каждая нижняя артерия мочевого пузыря снабжает кровью нижний отдел мочеточника, семенные пузырьки, предстательную железу. У женщин кровь поступает к мочевому пузырю и из внутренней срамной, маточной и влагалищной артерий.

**Вены мочевого пузыря** не сопровождают одноименных артерий, а идут самостоятельно. Они образуют три сплетения: срамное (*plexus venosus pudendalis*), пузырное (*plexus venosus vesicalis*) и геморроидальное (*plexus venosus rectalis*). Венозная сеть вокруг мочевого пузыря в 15–20 раз больше артериальной, у мужчин она распространяется на предстательную железу, а у женщин – охватывает начальную часть мочеиспускательного канала. Через венозные сплетения мочевого пузыря кровь оттекает из предстательной железы, семенных пузырьков и конечного отдела семявыносящего протока,

у женщин – от конечного отдела мочеиспускательного канала. Венозное сплетение мочевого пузыря широко анастомозирует с венами прямой кишки и со срамным венозным сплетением.

**Лимфатическая система мочевого пузыря.** Отток лимфы от стенки мочевого пузыря осуществляется главным образом в подчревные и подвздошные лимфатические узлы. Лимфатические сосуды отходят кпереди, кверху и кзади. У мужчин они анастомозируют с лимфатическими сосудами семенных пузырьков и предстательной железы и через них с лимфатическими сосудами прямой кишки, а у женщин – с лимфатической системой влагалища и матки. Существуют анастомозы между лимфатическими сосудами мочевого пузыря, почек и мочеоточника, прямой кишки и внутренними половыми органами.

**Иннервация мочевого пузыря** осуществляется посредством пузырного сплетения (plexus vesicalis), находящегося главным образом у места впадения мочеоточников. Нервное сплетение получает нервы из двух источников: симпатического происхождения – от plexus hypogastrici inferioris dexter et sinister и парасимпатического nn. splanchnici pelvini. Симпатические импульсы вызывают расслабление детрузоров и усиление тонуса сфинктера, а парасимпатические вызывают сокращение детрузоров и ослабление сфинктера.

### **Морфогенез и гистогенез опухолей мочевого пузыря**

В большинство случаев РМП развивается на фоне **предраковых процессов** (атипичная гиперплазия, дисплазия слизистой оболочки, особенно когда изменения мультифокальны).

Различают опухоли **эпителиального и неэпителиального** происхождения. К доброкачественным неэпителиальным опухолям относятся встречающиеся крайне редко фибромы, миомы, фибромиксомы, гемангиомы. Несколько чаще встречаются злокачественные неэпителиальные опухоли – саркомы, которые отличаются склонностью к метастазированию в легкие, плевру, печень и другие органы, быстро инфильтрируют стенку мочевого пузыря и распространяются на соседние органы.

Наиболее часто встречаются эпителиальные опухоли мочевого пузыря – **папиллома и рак**. Под названием «папиллома» принято понимать доброкачественное фиброэпителиальное новообразование ворсинчатого строения. Однако среди папиллом мочевого пузыря встречается множество пограничных и переходных форм, что дает основание говорить о их потенциальной злокачественности.

Гистологически 90 – 95% случаев РМП – это переходноклеточная (папиллярная) карцинома, еще 3 – 5 % – плоскоклеточный рак и 2 % – аденокарцинома.

Папиллярный рак является наиболее частой формой РМП. Макроскопически переходноклеточный рак подобен папилломе, но эта опухоль лишена ножки и имеет широкое основание. Опухоль имеет вид цветной капусты, участки изъязвления чередуются с участками некроза.

Плоскоклеточный рак макроскопически чаще имеет характерный вид бляшки или блюдца.

Аденокарцинома имеет в большинстве случаев вид инфильтрирующей опухоли.

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

### **1. Эпителиальные опухоли мочевого пузыря.**

#### 1.1. Доброкачественные.

##### 1.1.1. Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома

1.1.2. Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома, инвертированный тип

##### 1.1.3. Плоскоклеточная папиллома

##### 1.1.4. Виллезная аденома

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

#### 1.3. Злокачественные

##### 1.3.1. Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома

###### 1.3.1.1. Папиллярная уротелиальная (переходноклеточная) карцинома

###### 1.3.1.2. Инфильтративная уротелиальная (переходноклеточная) карцинома

###### 1.3.1.3. Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома in situ

###### 1.3.1.4. Атипия/дисплазия

###### 1.3.1.5. Варианты уротелиальной (переходноклеточной) карциномы

##### 1.3.2. Плоскоклеточный рак

###### 1.3.2.1. Веррукозная карцинома

##### 1.3.3. Аденокарцинома

##### 1.3.4. Рак урахуса

##### 1.3.5. Светлоклеточная аденокарцинома

##### 1.3.6. Мелкоклеточный рак

##### 1.3.7. Недифференцированный рак

### **2. Неэпителиальные опухоли**

### **3. Смешанная группа опухолей**

#### 3.1. Параганглиома

#### 3.2. Гематопоэтические и лимфоидные новообразования

#### 3.3. Карциносаркома

#### 3.4. Злокачественная меланома

#### 4. Метастатические опухоли и распространение на мочевой пузырь других опухолей

##### 5. Неклассифицируемые опухоли

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

Макроскопически фокусы *Ca in situ* выглядят как эритематозные или бархатистые участки слизистой, иногда последняя может быть отечной. Микроскопически это плоское поражение, в котором эпителий содержит клетки, цитологически являющиеся злокачественными. Неопластические изменения могут наблюдаться во всей толще эпителиального слоя, они могут иметь место только в поверхностных или только в базальных эпителиальных клетках, могут быть представлены отдельными злокачественными клетками или группами клеток, рассеянных среди нормального уротелия.

*Инвазивный переходноклеточный РМП* может быть представлен макроскопически в виде узловых образований, полиповидной или грубоворсинчатой опухоли, иногда – в виде изъязвления или отечной гиперемированной слизистой.

*Высокодифференцированный переходноклеточный рак* по гистологической картине мало отличается от переходноклеточной папилломы. Однако сосочки часто имеют неправильную форму, они толще и короче, чем при папилломе, с булавовидными утолщениями апикальных отделов. Мonomорфность и правильная полярность эпителия сочетаются с более выраженной, чем в папилломе, многоядренностью, наличием митозов, иногда со значительным количеством и даже преобладанием темных клеток с узкими палочковидными ядрами и базофильной цитоплазмой. Можно обнаружить отдельные участки выраженного клеточного атипизма, где выявляются клетки с крупными гиперхромными ядрами и полной или частичной утратой полярности, а также имеются признаки инвазии в подлежащую ткань. Но эти отличительные признаки нередко раскрываются лишь при тщательном изучении срезов из разных мест опухоли, в том числе обязательно – срезов, проходящих через ножку или широкое основание опухоли. Низкодифференцированный рак нередко частично сохраняет папиллярное строение, но резко полиморфные клетки обычно лишены полярности. Основная масса опухо-



ли часто состоит из солидных структур или диффузно-инфильтрирующих раковых клеток с гиперхромными ядрами, лишь местами сохраняющих черты переходного эпителия. Переходноклеточный рак средней степени зрелости занимает промежуточное положение между высоко- и низко дифференцированным.

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

### **Метастазирование рака мочевого пузыря**

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

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

### **Классификация рака мочевого пузыря**

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

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

**TNM Клиническая классификация** (6-е издание, 2002 г).

Классификация применима только к раку при наличии морфологической верификации диагноза. Категории T, N, M оцениваются на основании данных физикального обследования, лучевых и эндоскопических методов диагностики. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы таза, располагающиеся ниже уровня бифуркации общих подвздошных артерий.

**T – первичная опухоль**

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

- $T_x$  – первичная опухоль не может быть оценена  
 $T_0$  – нет данных о первичной опухоли  
 $T_a$  – неинвазивная папиллярная карцинома  
 $T_{is}$  – карцинома in situ (плоская опухоль)  
 $T_1$  – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань  
 $T_2$  – опухолевая инвазия мышечного слоя  
 $T_{2a}$  – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина)  
 $T_{2b}$  – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)  
 $T_3$  – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку  
 $T_{3a}$  – микроскопически  
 $T_{3b}$  – макроскопически (экстравезикальный конгломерат)  
 $T_4$  – Опухоль распространяется на любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку  
 $T_{4a}$  – опухолевая инвазия предстательной железы или матки, или влагалища  
 $T_{4b}$  – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки  
**N – регионарные лимфатические узлы**  
 $N_x$  – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены  
 $N_0$  – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах  
 $N_1$  – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле не более 2 см в наибольшем измерении  
 $N_2$  – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении, или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не больше 5 см в наибольшем измерении.  
 $N_3$  – метастазы в регионарных лимфатических узлах более 5 см в наибольшем измерении  
**M – отдаленные метастазы**  
 $M_x$  – отдаленные метастазы не могут быть оценены  
 $M_0$  – нет отдаленных метастазов  
 $M_1$  – отдаленные метастазы  
**pTNM – патологоанатомическая классификация**  
pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.  
**G – гистопатологическая градация**  
 $G_x$  – степень дифференцировки не может быть оценена  
 $G_1$  – высоко дифференцированная опухоль  
 $G_2$  – умеренно дифференцированная опухоль  
 $G_{3-4}$  – низко дифференцированная / недифференцированная опухоль

### Группировка по стадиям

Стадия 0a	T <sub>a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия 0is	T <sub>is</sub>	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>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>3a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV	T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	Любая T	N <sub>1,2,3</sub>	M <sub>0</sub>
	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>

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

- поверхностные (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub> и T<sub>1</sub>)
- мышечно-инвазивные. (T<sub>2</sub> – T<sub>4</sub>)

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

### Клиника рака мочевого пузыря

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

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

Чаще всего гематурия бывает тотальной, но при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря может носить терминальный характер, т.е. возникать только в конце акта мочеиспускания. Интенсивная гематурия сопро-

вождается выделением сгустков неправильной формы; иногда сгустки могут приводить к «тампонаде мочевого пузыря» и задержке мочеиспускания.

**Дизурия** – учащенное и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов, занимает второе место среди клинических проявлений рака мочевого пузыря. Патогенез дизурии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с интраэпителиальной карциномой (Tis) дизурия, вероятнее всего, обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позывы к мочеиспусканию. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано, главным образом, с ригидностью стенок и уменьшением емкости мочевого пузыря вследствие обширного поражения опухолью.

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

#### **Физикальное обследование.**

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

### Инструментальные методы обследования

В диагностике РМП важное место принадлежит скрининговым методам и исследованиям направленным на установление самого факта наличия опухоли. Однако, для планирования адекватного лечения необходимо наличие максимально полной информации о новообразовании: точная локализация и гистологическая структура опухоли, глубина инвазии, наличие и характер метастазов, наличие мультицентричности, наличие синхронных новообразований из уротелия. В настоящее время в диагностике РМП применяются:

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

**Цистоскопия** дает возможность констатировать наличие опухоли, запечатлеть ее полноцветное изображение, определить анатомическую форму роста и размеры новообразования, а также уточнить состояние непораженной слизистой оболочки и степень вовлечения в патологический процесс наиболее важных в функциональном отношении структур (треугольника Льео, устьев мочеточников, шейки мочевого пузыря). В случае множественных очагов поражения каждый из них может быть охарактеризован в отдельности.

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

Экзофитные опухоли, как правило, распознаются легко, в то время как картины может представлять большие трудности.

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

Существенное улучшение визуализации мелких опухолей достигается применением метода ***флюоресцентной цистоскопии***. Принцип исследо-

вания заключается в избирательном накапливании клетками опухоли вводимого в полость мочевого пузыря фотосенсибилизатора – 5 аминолевулиновой кислоты (5 АЛК), что при облучении источником синего цвета с определенной длиной волны обуславливает их интенсивное красное свечение. Метод характеризуется высокой чувствительностью в распознавании уротелиальных новообразований (96,5%), однако его существенным недостатком является большое число ложноположительных результатов, достигающее 38%. В настоящее время, исследование с помощью флюоресцентной цистоскопии не является стандартным методом диагностики и ее применение носит статус клинического эксперимента.

**Биопсия мочевого пузыря** преследует несколько целей:

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

Биопсия может быть осуществлена либо с помощью вводимых через цистоскоп щипцов (так называемая «холодная биопсия»), либо посредством трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР биопсия).

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

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

**Цитологическое исследование осадка мочи (или промывной жидкости)** также позволяет получить морфологическое подтверждение диагноза опухоли мочевого пузыря. Достоинствами метода являются: неинвазивность, высокая достоверность результатов (от 40% до 83%) и относительная дешевизна. Эти качества предопределили широкое использование метода

для **скрининга рака мочевого пузыря**, диагностики карциномы *in situ* и мониторинга после лечения поверхностных опухолей. Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке *in situ* (более 90%).

К недостаткам исследования можно отнести то, что цитологическая диагностика в значительной мере субъективна и достоверность результата существенно зависит от опыта и квалификации врача лаборанта.

#### **Выявление опухолевых маркеров рака мочевого пузыря в моче**

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

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

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

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

**Трансабдоминальная ультразвуковая томография** является одним из главных компонентов обследования по поводу рака мочевого пузыря. Преимуществами методики являются: безопасность, возможность отчетливо визуализировать большинство опухолей, расположенных в области боковых стенок мочевого пузыря возможность оценить состояние почек, верхних мочевых путей и зон метастазирования.

Недостатки метода: плохо выявляются опухоли, расположенные в области передней стенки, шейки мочевого пузыря и треугольника Льюто (в таких случаях прибегают к трансректальной и трансвагинальной ультразвукографии).

### **Трансректальная и трансвагинальная ультрасонография**

Достоинством методов является возможность визуализации зон, недоступных при трансабдоминальной ультразвуковой томографии. Существует также и трансуретральный метод диагностики, однако он считается инвазивным и редко применяется в практике.

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

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

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

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

### **Скрининг рака мочевого пузыря**

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

### **Факторы прогноза**

На возникновение и течение заболевания оказывают влияние пол, возраст пациентов, длительное воздействие вышеперечисленных предрасполагающих факторов, гистологическая форма РМП и степень его распространенности.

### **Лечение рака мочевого пузыря**

Определяющим моментом при выборе метода лечения и определении прогноза является подразделение опухолей мочевого пузыря на поверхностные ( $T_{is}$ - $T_a$ - $T_1$ ) и инвазивные ( $T_2$ - $T_3$ - $T_4$ ). Кроме того, существенное влияние на лечебную тактику оказывает выделение в группе поверхностных опухолей  $T_{is}$ . Carcinoma in situ (CIS) является интраэпителиальной опухолью, для клеток которой характерно отсутствие способности к адгезии. Потеря



межклеточных связей является причиной агрессивного клинического течения данной опухоли, характеризующейся крайне высоким риском прогрессии с развитием инвазии стенки мочевого пузыря и диссеминацией опухолевого процесса. Степень гистопатологической дифференцировки также является значимым прогностическим фактором и влияет на выбор тактики лечения.

### **Лечение рака мочевого пузыря T<sub>a</sub> и T<sub>1</sub> стадий**

Оптимальным методом лечения поверхностного рака T<sub>a</sub> и T<sub>1</sub> стадий является **трансуретральная резекция (ТУР)** мочевого пузыря. При этом производится последовательная резекция экзофитного компонента, а затем ножки и основания опухоли с помощью петли резектоскопа. ТУР необходимо выполнять таким образом, чтобы максимально сохранить архитектонику стенки органа и соотношения опухоли со всеми ее слоями. С целью повышения радикальности выполняемого вмешательства возможно применение флуоресцентного контроля, основанного на появлении в синем свете красного свечения опухоли, индуцированного 5-аминолевулиновой кислотой.

Биопсия неизменной слизистой должна выполняться во всех случаях при положительном результате цитологического исследования мочи, даже при отсутствии опухоли или наличии непиллярного новообразования мочевого пузыря.

Все удаленные ткани подвергаются гистологическому исследованию. С целью правильного установления стадии T необходимо раздельное изучение экзофитного компонента и основания опухоли.

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

При наличии малого числа (1-3) мелких поверхностных опухолей и верифицированном диагнозе возможно выполнение трансуретральной коагуляции (ТУК) измененных участков слизистой.

**Открытая резекция мочевого пузыря.**

Показаниями к ее выполнению являются:

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

Резекцию также выполняют у пожилых больных с отягощенным соматическим состоянием. При резекции мочевого пузыря желателен производиться двухстороннюю тазовую лимфаденэктомию. При расположении опухоли вблизи устья мочеточника формируют уретеро- неоцистоанастомоз.

При выборе метода дальнейшего лечения больных раком мочевого пузыря Т<sub>a</sub> и Т<sub>1</sub> стадий необходимо принимать во внимание риск развития рецидива и прогрессирования опухолевого процесса, возможность развития побочных эффектов и соотношение цена – эффективность. Частота рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, даже после адекватного лечения, очень высока и достигает 30%-80%. Риск рецидивирования и прогрессии может быть предсказан на основании клинических и морфологических данных.

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

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

Все поверхностные опухоли мочевого пузыря могут быть отнесены в следующие группы риска:

- группа **низкого риска**: единичные опухоли Т<sub>a</sub> G<sub>1</sub> менее 3 см в диаметре;
- группа **высокого риска**: Т<sub>1</sub> G<sub>3</sub>, множественные или часто рецидивирующие опухоли, Т<sub>is</sub>;
- группа **умеренного риска**: остальные поверхностные опухоли Т<sub>a-1</sub>, G<sub>1-2</sub>, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Во всех случаях непосредственно после ТУР мочевого пузыря **показана внутривезикулярная химиотерапия**. Это позволяет снизить риск развития рецидива на 50%.

Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано. Больным, относящимся к группам умеренного и высокого риска развития рецидива, требуется проведение 4-8-недельного курса **внутрипузырной БЦЖ- или химиотерапии**. Показанием к тому, чтобы отложить или остановить лечение является тяжелая дизурия. В основном профилактическое влияние интравезикальной терапии реализуется непосредственно после ее проведения. Поэтому в случаях отсутствия развития рецидива более чем через 6 месяцев после вмешательства, дальнейшее применение внутрипузырной терапии не показано.

**Внутрипузырная БЦЖ-терапия**, впервые предложенная Morales в 1976 г., обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адьювантного лечения данной категории больных. Вакцина БЦЖ представляет собой взвесь жизнеспособных бактерий Кальме-

та-Герена. Механизм ее противоопухолевого действия окончательно не изучен. Однако известно, что в его основе лежит индукция местного иммунного ответа, в котором задействованы макрофаги, Т-лимфоциты и ряд цитокинов.

Адьювантная БЦЖ-терапия позволяет снизить частоту рецидивов поверхностного рака после ТУР мочевого пузыря, а также увеличить выживаемость в данной группе больных.

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

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

**Внутрипузырная химиотерапия** – препаратом выбора для ее проведения является противоопухолевый антибиотик – митомицин С. Стандартная лечебная доза препарата не определена, в большинстве случаев внутривезикулярно вводится от 20 мг до 40 мг митомицина С, разведенного 20-40 мл дистиллированной воды. Ранняя профилактическая интравезикулярная терапия митомицином С позволяет добиться результатов, аналогичных таковым при проведении профилактической иммунотерапии и снизить риск рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря на 15%. С целью профилактики рецидивов РМП возможно внутривезикулярное введение тиофосфамида и доксорубицина, значительно уступающих по эффективности митомицину С и вакцине БЦЖ.

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

### Лечение carcinoma in situ мочевого пузыря

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

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

- инвазивный рак мочевого пузыря  $T_{2-4a}N_{0-x}M_0$ ;
- часто рецидивирующие поверхностные опухоли, не излеченные с помощью ТУР и внутривезикулярной терапии;
- рак in situ не излеченный БЦЖ-терапией;
- опухоли  $T_1G_3$ ;
- прогрессирующие распространенные поверхностные новообразования;
- множественные опухоли мочевого пузыря.

Радикальная цистэктомия подразумевает удаление мочевого пузыря единым блоком с простатой и семенными пузырьками у мужчин или маткой с придатками у женщин. Также удаляется проксимальный отдел уретры, удаление мочеиспускательного канала считается необходимым при поражении шейки мочевого пузыря у женщин и простатического отдела уретры у мужчин.

Радикальная цистэктомия также может включать **тазовую лимфаденэктомию** с обеих сторон. Лимфодиссекцию начинают на 2 см выше уровня бифуркации аорты: удаляются общие, наружные и внутренние подвздошные, а также запирательные лимфоузлы с обеих сторон – что позволяет получить дополнительную информацию, касающуюся прогноза заболевания. **Лечебная роль лимфодиссекции при раке мочевого пузыря не подтверждена в рандомизированных исследованиях.**

Цистэктомия является травматичным хирургическим вмешательством, сопровождающимся значительным количеством послеоперационных осложнений (11%-70%): длительный парез кишечника (6%-70%), недостаточность

уретро-резервуарного анастомоза (19%), недостаточность межкишечного анастомоза (4%-12%). Послеоперационная летальность колеблется от 1% до 4%.

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

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

Наиболее типичные операции при РМП:

– **операция Брикера (уретеро или окутанеостомия)** после радикальной цистэктомии выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 15–20 см и проксимальный конец сегмента ушивают. Дистальный конец сегмента выводят на кожу. Накладывают анастомозы между мочеточниками и проксимальной частью сегмента, отступя от ушитого конца на 3–4 см.

– операция Стюдера (формирование ортотопического резервуара) – после выполнения радикальной цистэктомии выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 55–60 см. Из детубулязированных дистальных 40 см сегмента формируют сферический резервуар. Накладывают анастомозы между мочеточниками и нерассеченной приводящей частью сегмента (длина приводящего отдела 15 см). Формируют анастомоз с уретрой.

Послеоперационная летальность после подобных операций в крупных центрах составляет 2–5%.

**Операция Брикера (создание илеального кондуита)** была предложена в 1950 г. и до сих пор широко применяется в клинической практике, являясь стандартом, с которым сравниваются результаты других операций деривации мочи. Операция Брикера обеспечивает удовлетворительные функциональные результаты. Однако в отдаленном послеоперационном периоде у 20% больных развиваются стриктуры стомы. В 30% случаев отмечается дилатация чашечно-лоханочной системы, хронический пиелонефрит.

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

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

Предложены многочисленные варианты создания удерживающих мочу механизмов:

- инвагинационный клапан на отводящем из резервуара сегменте кишки, суживание отводящего сегмента подвздошной кишки и Баугиниевой заслонки специальными швами (Indiana pouch),

- инвагинирование отводящего сегмента кишки и проведение инвагината через Баугиниеву заслонку (Mainz pouch),

- использование аппендикса, проведенного через подслизистый тоннель. С целью профилактики развития пиелонефрита дистальные отделы мочеточников имплантируются в резервуар с использованием антирефлюксных методик.

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

- при опухолевом поражении уретры,

- при рубцовых и постлучевых изменениях мочеиспускательного канала

- при возникновении в ходе операции осложнений, приводящих к невозможности выполнения первичной пластики,

- в ситуациях, когда выполнение цистэктомии и пластики в один этап не возможно (кровотечение с выраженной анемией, блок верхних мочевыводящих отделов, тяжелые сопутствующие заболевания, сомнения в радикальности операции).

В подобных случаях необходимо выполнять цистэктомию с формированием кондуита и отведением мочи минуя мочеиспускательный канал.

**Ректоцистопластика** разработана в клинике ДОПЦ в 1967 г, опыт выполнения подобных операций позволяет рекомендовать этот вариант в качестве метода выбора. Методика формирования искусственного мочевого пузыря из прямой кишки заключается в следующем: после выполнения цистэктомии производят перевязку и пересечение верхней прямокишечной артерии на уровне малого таза, мобилизуют прямую кишку на уровне верхнеампулярного отдела. Кишку прошивают механическим швом, культю погружают в предварительно наложенный кисетный шов. При необходимости дополнительно накладывают серо-серозные узловые швы. Приступают к формированию туннеля позади культи прямой кишки до мышц тазового дна. После этого пересаживают мочеточники в изолированную культю прямой кишки используя инвагинационный анастомоз. Со стороны промежности, интрасфинктерно, низводят сигмовидную кишку на промежность. Через 10-12 суток отсекают избыток низведенной кишки.

В ДОПЦ разработана методика создания **искусственного мочевого пузыря из тонкой кишки** с низведением дистального ее отдела через сфинктер прямой кишки на промежность.

После радикальной цистэктомии подвздошную кишку пересекают на расстоянии 20-25 см от илеоцикального угла и мобилизуют на протяжении 30-35 см, где повторно пересекают. Непрерывность тонкой кишки восстанавливают. Мобилизованную петлю тонкой кишки с брыжейкой укладывают так, чтобы ее дистальный участок было возможно низвести на промежность. Из кишки формируют Т-образный резервуар в который пересаживают мочеточники. Между слизистой и сфинктером прямой кишки формируют туннель, через который дистальный участок мобилизованной тонкой кишки низводят на промежность. Удержание мочи осуществляется сфинктерами прямой кишки. Тонкокишечный искусственный мочевой пузырь позволяет удерживать мочу 4-6 часов и контролировать позывы к мочеиспусканию.

Вторым вариантом метода тонкокишечной цистоластики является методика с низведением дистального конца кишки через уретральный сфинктер на кожу промежности под мошонкой

**Цистоластика с помощью изолированного отрезка сигмовидной кишки** и ее низведением через анальный сфинктер на промежность является альтернативой способу формирования искусственного мочевого пузыря из тонкой кишки.

После выполнения указанных оперативных вмешательств больные, как правило не отмечают бесконтрольного отхождения мочи, которая удерживается анальным или уретральным сфинктером в течение 3-5 часов.

В тех случаях, когда опухолевый процесс не распространяется на проксимальный отдел уретры для формирования искусственного мочевого пузыря используются различные отделы тонкой, толстой кишки или илеоцекального угла с наложением неоцистоуретроанастомоза.

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

Пятилетняя выживаемость после цистэктомии составляет 40%-60%. Независимыми факторами, влияющими на прогноз, являются только стадия Т и наличие регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость больных при стадии  $pT_{is}$  составляет 78%-100%,  $pT_1$  – 69%-95%,  $pT_2$  – 63%-70%,  $pT_{3a}$  – 47%-53%,  $pT_{3b}$  – 31%-33%,  $pT_4$  – 19%-28%. Наличие метастазов в регионар-

ные лимфоузлы резко ухудшает прогноз: 5 лет переживает только 7% пациентов со стадией N+.

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

Радикальная лучевая терапия применяется при РМП T<sub>1-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Проведение облучения возможно при достаточной емкости и сохранной функции мочевого пузыря, отсутствии тяжелой мочевой инфекции, предшествующих воспалительных заболеваний органов таза или хирургических вмешательств на них, повлекших за собой развитие выраженного спаечного процесса.

Наиболее часто применяют наружную дистанционную лучевую терапию. Принятый объем облучения включает мочевой пузырь, паравезикальную клетчатку и лимфатические узлы ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Однако до настоящего времени не получено убедительных данных, свидетельствующих о том, что облучение тазовых лимфоузлов увеличивает выживаемость. Облучение проводят до суммарной очаговой дозы 60-65Гр в разовых очаговых дозах 1,8-2Гр. Продолжительность лечения составляет 6-7 недель.

**Брахитерапия** является альтернативой дистанционной лучевой терапии при солитарных опухолях менее 5 см в диаметре. Данный метод позволяет подвести источники облучения непосредственно к новообразованию, что создает условия для максимального повреждения опухоли при минимальном воздействии на окружающие ткани. Внутритканевая терапия позволяет достичь оптимального соотношения между общей и очаговой дозами. Применяются методики введения постоянного радиоактивного источника (Au<sup>98</sup>) и удаляемых гибких источников (Cs<sup>137</sup>, Ir<sup>192</sup>, Ta<sup>182</sup>).

В настоящее время широко исследуется роль симультанной химиотерапии в качестве индуктора эффекта облучения.

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

Полная регрессия опухоли отмечается у 30%-50% больных инвазивным РМП, подвергнутых облучению. Выполнение ТУР мочевого пузыря перед началом лучевой терапии улучшает местный эффект лечения. Частота рецидивирования после облучения по радикальной программе составляет около 50%.



Лучевая терапия обеспечивает удовлетворительную 5-ти летнюю выживаемость, достигающую 24%-46%. Прогноз заболевания зависит от стадии Т: отдаленная выживаемость при стадии Т<sub>2</sub> составляет 26%-59%, при Т<sub>3а</sub> – 35%-52%, при Т<sub>3в</sub> – 23%-29%. Кроме того, на продолжительность жизни пациентов, получавших лучевую терапию, влияют степень анаплазии, размер и локализация опухоли, состояние верхних мочевыводящих путей.

Неполная регрессия опухоли, а также появление рецидива являются показанием к выполнению цистэктомии. Выполнить радикальную спасительную цистэктомию после попытки радикальной лучевой терапии удастся в 80% случаев. При этом 5-ти летняя выживаемость оперированных больных составляет 35%-50%.

### Химиотерапия РМП

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

Неоадьювантную химиотерапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением: с целью:

- уменьшения объема опухоли;
- воздействия на субклинические микрометастазы;
- повышения резектабельности опухоли;
- повышения выживаемости.

Главное преимущество неоадьювантной химиотерапии – возможность оценить ее воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения. Показание к неоадьювантной химиотерапии – стадии Т<sub>2</sub>–Т<sub>4а</sub> РМП.

Рекомендованная схема: 3 курса MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин).

В рандомизированных исследованиях не подтверждено, что неоадьювантная химиотерапия увеличивает выживаемость, однако ее эффективность является прогностически значимым фактором. Отдельным больным инвазивным раком проведение неоадьювантной химиотерапии позволяет сохранить мочевой пузырь. Большинство исследователей не выявили преимуществ выживаемости при применении адьювантной химиотерапии.

**Адьювантная химиотерапия** при инвазивном РМП обеспечивает 3-хлетнюю безрецидивную выживаемость, достигающую 56%. Адьювантную химиотерапию проводят после радикальной операции и получения результатов гистологического исследования. Лечение подлежат больные со стадией pT<sub>2b-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>, соматически сохраненные, способные перенести не ме-

нее 4 курсов химиотерапии. Проводились рандомизированные исследования с применением различных схем адъювантной химиотерапии, в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная операция). Рекомендованы режимы MVAC, цисплатин /гемцитабин.

При РМП с отдаленными метастазами долгое время наиболее эффективным методом лечения являлось проведение полихимиотерапии по схеме MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин). При этом отдаленная выживаемость достигает 15%-20%; в группе пациентов с висцеральными метастазами – 15%, у больных с поражением лимфоузлов – 30%. Средняя продолжительность жизни составляет 13 месяцев. К сожалению, данный режим обладает выраженной токсичностью. Недавно введенная в клиническую практику и менее токсичная схема, гемцитабин + таксаны, позволяет добиться аналогичных результатов. При этом токсичность данного режима намного ниже, чем M-VAC.

Разработанные в ДОПЦ варианты проведения адъювантной *эндолифатической и внутриартериальной* полихимиотерапии позволяют значительно улучшить результаты лечения больных РМП после выполнения обширных резекций мочевого пузыря.

### **Диспансеризация больных РМП**

#### **Наблюдение за больными после ТУР мочевого пузыря**

Нерадикальное удаление опухоли, имплантация клеток рака в травмированную слизистую мочевого пузыря, а также быстрый рост эпителиальной опухоли приводят к высокой частоте рецидивирования переходноклеточного рака в течение первых трех месяцев после ТУР. Поэтому всем больным необходимо выполнение контрольной цистоскопии через 3 месяца после операции. При низкодифференцированных поверхностных опухолях рекомендуется производить повторную контрольную ТУР зоны резекции менее чем через 3 месяца после хирургического вмешательства, следующее обследование может быть выполнено через 9 месяцев, а далее – ежегодно в течение 5 лет. При появлении рецидивной опухоли в 95% случаев ее гистологические признаки аналогичны таковым у первичного новообразования.

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

### **Наблюдение за больными после радикальной цистэктомии**

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

### **Динамическое наблюдение**

Рекомендуют придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения.

При органосохранном лечении:

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

При радикальной цистэктомии:

- УЗИ малого таза, брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, в следующие 3 года 1 раз в 6 месяцев, далее 1 раз в год.
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1–2 раза в год.
- сканирование костей скелета, КТ грудной клетки выполняют при подозрении на наличие отдаленных метастазов для динамического наблюдения у больных генерализованным РМП.

### **Прогноз при раке мочевого пузыря**

Прогноз при РМП зависит от стадии процесса и характера проведенного лечения. После радикальной операции 5-летняя выживаемость доходит до 50%. Наилучшие результаты наблюдают при комбинированном лечении (резекция мочевого пузыря с лучевой терапией). Пятилетняя выживаемость при стадиях T<sub>1-2</sub> составляет 50-80%, стадиях T<sub>3-4</sub> – 20-30%.

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

Рецидивы рака после резекции мочевого пузыря отмечаются в 56%-65,5% случаев. При этом возможно появление рецидивных опухолей на значительном расстоянии от зоны операции.

Пятилетняя выживаемость больных инвазивным РМП после резекций различного объема составляет 32,5%-79,4%. Вероятность рецидивирования и продолжительность жизни пациентов зависят от стадии Т и степени анаплазии опухоли. Отмечено увеличение частоты рецидивов и уменьшение выживаемости после резекций мочевого пузыря при локализации новообразования в области шейки и треугольника Льюто.

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

Качество жизни остается удовлетворительным при условии сохранения более 50% объема органа. После операций большего объема накопительная и сократительная функции мочевого пузыря, как правило, нарушаются.

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

### **Профилактика рака мочевого пузыря**

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

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