

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

ДМН., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря

Выполнил:

Клинический ординатор 1 года

Щербина Полина Андреевна

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.
2. Особенности классификации и стадирования РМП.
3. Категории пациентов с РМП, подлежащие лечению ТУР.
4. Этапы проведения ТУР при раке мочевого пузыря.
5. Показания к органосохраняющему лечению (ТУР) пациентам с МИРМП.
6. Диспансерное наблюдение пациентов с РМП после ТУР.
7. Список литературы.

1. Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространенности занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин [1]. В зависимости от географического положения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается примерно в десятки раз. В Западной Европе и США заболеваемость выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 28,3 %. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России мужчин – 66,6 года, женщин – 69,6 [2]. РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 3:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [3]. Имеются расовые различия в заболеваемости РМП. Так, в США среди чернокожих мужчин и американских индейцев она соответственно в 2 и 8 раз ниже, а в азиатских поселениях – на 60 % ниже, чем среди белых американцев [4].

РМП является полиэтиологическим заболеванием. Доказано, что значительное число случаев РМП связано с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на уротелий.

Курение табака является наиболее значимым фактором риска для РМП. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выводятся почками. Вероятность развития РМП у курящих мужчин выше на 50–60 %, а у женщин на 20–30 % по сравнению с некурящими [5,6].

Особое значение в развитии РМП играют профессиональные и бытовые вредности. В настоящее время установлено около 40 потенциально опасных производств: красильные,

резиновые, каучуковые, нефтяные, алюминиевые, текстильные, с использованием смол, пластмасс, которые значительно повышают риск развития РМП [7,8].

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества: анальгетики, содержащие фенацетин; циклофосфамид – алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей; пиоглитазон – гипогликемическое синтетическое средство, используемое в лечении инсулинонезависимого сахарного диабета. В настоящее время анальгетики с фенацетином и пиоглитазон сняли с производства по причине достоверных данных о риске возникновения РМП [9].

Среди других факторов риска развития РМП являются: воздействие радиации, хронический цистит и шистосоматоз.

2. Особенности классификации и стадирования РМП

Диагноз рака мочевого пузыря (РМП) основывается на данных цистоскопического исследования мочевого пузыря, биопсии и цитологии мочи.

Согласно классификации TNM определяется следующее стадирование РМП (таб. 1) [10]:

- T_x – первичная опухоль не может быть оценена
- T₀ – нет данных о первичной опухоли
- T_a – неинвазивная папиллярная карцинома
- T_{is} – карцинома in situ
- T₁ – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
- T₂ – опухолевая инвазия мышечного слоя
 - T_{2a} – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя
 - T_{2b} – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя
- T₃ – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку
 - T_{3a} – микроскопически
 - T_{3b} – макроскопически
- T₄ – опухоль распространяется на любой из этих 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_x – регионарные ЛУ не могут быть оценены
- N₀ – нет метастазов в регионарных ЛУ
- N₁ – метастаз в одном регионарном ЛУ малого таза (подчревный, obturatorный, наружный подвздошный или пресакральный)

- N2 – метастазы в нескольких ЛУ малого таза (подчревный, обтураторный, наружный подвздошный или пресакральный)
- N3 – метастазы в общих подвздошных ЛУ (одном или более)
- M0 – нет отдаленных метастазов
- M1 – отдаленные метастазы
 - M1a – нерегионарные метастазы
 - M1b – другие отдаленные метастазы

Таблица 1. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
0	a, is	0	0
I	1	0	0
II	2a-2b	0	0
III	3a-b	0	0
IV	4b	0	0
	Любая	1-3	0
	Любая	Любая	1

По классификации ВОЗ РМП относится к злокачественным эпителиальным новообразованиям, из которых наиболее часто встречается переходно-клеточная форма рака, составляя до 90% всех опухолей [11]. Макроскопически такие опухоли напоминают «цветную капусту». Как правило, они характеризуются папиллярным ростом и соединяются со стенкой мочевого пузыря ножкой различной толщины. Важно то, что от степени дифференцировки опухолевых клеток напрямую зависит характер роста опухоли: для высокой степени дифференцировки, как правило, характерен папиллярный (экзофитный) рост, для низкодифференцированных - инфильтрирующий (эндофитный) без папиллярного компонента. К другим формам РМП относят плоскоклеточный рак, аденокарциному и недифференцированный рак, которые составляют не более 10% случаев [12]. Для поверхностных форм переходно-клеточного РМП показатель 5-летней выживаемости достигает 85%. Прогноз для пациентов с плоскоклеточным РМП зачастую изначально неблагоприятный, поскольку высокая инвазивность обнаруживается уже при первом обращении [13]. Прогноз относительно аденокарциномы мочевого пузыря неблагоприятен; 5-летняя выживаемость составляет 11-55%. Недифференцированный рак имеет крайне неблагоприятный прогноз: показатель 5-летней выживаемости составляет от 5 до 10% [14].

По гистологической классификации отдельно выделяют следующие виды опухолей:

Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP) – образование, у которого нет цитологических признаков малигнизации, а нормальные клетки

уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли обладают незначительным риском прогрессирования, они не являются абсолютно доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию.

Карцинома *in situ* (CIS) – плоская неинвазивная опухоль уротелия высокой степени злокачественности, характеризующаяся своей мультифокальностью с различными локализациями (МП, верхние мочевыводящие пути, протоки предстательной железы и уретра). При цистоскопии часто выглядит как участок воспаления. Без лечения более чем у половины пациентов с CIS отмечается прогрессирование: мышечно-инвазивный рак либо метастазирование.

Тактика лечения РМП напрямую зависит от отсутствия или наличия инвазии опухоли в мышечный слой мочевого пузыря. Так, при прорастании опухоли до подслизистого слоя включительно РМП классифицируют как – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП), при прорастании мышечного слоя – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИ РМП) [10].

3. Категории пациентов с РМП, подлежащие лечению трансуретральной резекцией

Всем пациентам трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря проводится с диагностической целью для верификации диагноза и определения глубины инвазии опухоли, но только после цистоскопии с биопсией и в тех случаях, когда выявлено образование или в сомнительных случаях и неинформативности биопсии. После патоморфологического заключения результата цистоскопии с биопсией, с лечебной целью проводится ТУР мочевого пузыря для удаления опухоли с подлежащим мышечным слоем.

Лечение НМИ РМП рекомендуется начинать с ТУР мочевого пузыря (за исключением пациентов с тотальным поражением мочевого пузыря; таким пациентам показана цистэктомия (ЦЭ) [15].

Стандартной терапией для папиллярных опухолей мочевого пузыря T_a и T₁ является полное (включая часть подлежащей мышцы) макроскопическое удаление с помощью ТУР. Повторная резекция должна быть выполнена в случае низкодифференцированных опухолей или если первая резекция выполнена не полностью.

В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива и прогрессии у пациентов с НМИ РМП рекомендована выработка дальнейшей тактики лечения [16,17]. Вне зависимости от группы риска всем пациентам показана немедленная – в течение 6 часов после ТУР – однократная внутривезикулярная инстилляция химиопрепарата.

К группе высочайшего риска относятся больные с опухолями – уровень инвазии pT1G3 с CIS; множественные, рецидивные опухоли больших размеров; pT1G3 с CIS в простатическом отделе уретры; редкие гистологические варианты опухоли с плохим прогнозом; опухоли T1 с лимфоваскулярной инвазией. Эта группа прогностически наиболее неблагоприятная. В группе высочайшего риска после ТУР пациентам рекомендуется отсроченная радикальная ЦЭ [17]. При отказе пациента от ЦЭ показана внутривезикулярная химиотерапия с поддерживающим режимом в течение 1–3 лет.

4. Этапы проведения трансуретральной резекции при раке мочевого пузыря

ТУР МП – это эндоскопическая операция, которая выполняется с целью удаления новообразования/инородного тела мочевого пузыря с последующим микроскопическим исследованием полученной ткани. Техника проведения ТУР состоит из [18]:

1. Подготовка пациента: За 3-10 дней до эндоскопии необходимо сдать весь комплекс лабораторных (кровь, моча) и инструментальных обследований. В обязательном порядке электрокардиограмму и рентгенографию грудной клетки. Утром перед ТУР пациенту вводят в/в антибиотики для предупреждения инфекционного заражения и отправляют на операцию.

2. ТУР проводится под спинальной анестезией. Пациента укладывают на спину на операционный стол. При этом ноги должны быть разведены и согнуты в коленях.

3. Через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь вводится цисторезектоскоп. Орган заполняют стерильным раствором. Все хирургические манипуляции проходят под контролем врача, а изображение выводится на монитор.

4. После осмотра органа, производится забор тканей на биопсию или удаление опухолевого новообразования с помощью цисторезектоскопа. Ложе удаленных тканей для предупреждения кровотечения коагулируется (рис. 1).

5. Полученные ткани или фрагмент опухоли отправляют на гистологию для определения вида новообразования и его характера.

6. По окончании ТУРа в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал устанавливается уретральный катетер на 1-2 суток для контроля мочеиспускания и гематурии.

Существенным недостатком ТУР является то обстоятельство, что опухоль в процессе операции подвергается фрагментации. Атипичные клетки могут обсеменять раневую поверхность.

В настоящее время разработаны методики ТУР опухолей единым блоком. Это позволяет иметь в препарате все слои стенки мочевого пузыря для адекватного

патоморфологического исследования. Урологи применяют различные методики оперативных вмешательств на мочевом пузыре, которые отличаются технологическим обеспечением:

- Монополярную или биполярную резекцию;
- Лазер;
- Водоструйный гибридный нож.

Ограничением для выполнения ТУР является размер новообразования до 30 мм. Опухоль большего размера невозможно эвакуировать из мочевого пузыря. При локализации опухоли вне пределов задней стенки мочевого пузыря существенно возрастает риск неконтролируемой перфорации стенки органа.

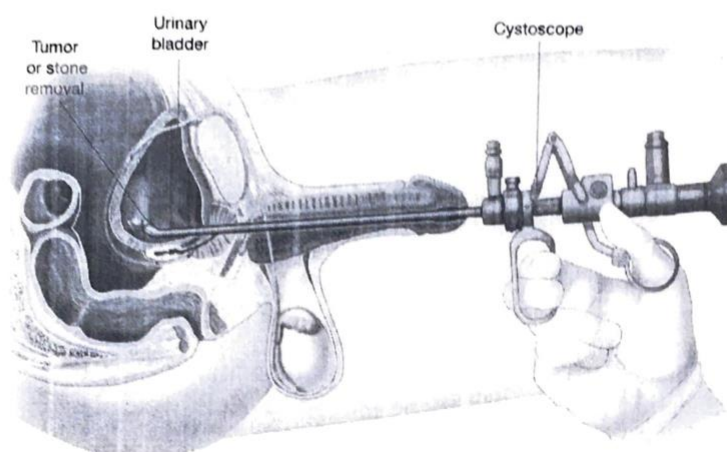


Рисунок 1. Техника проведения ТУР мочевого пузыря.

При ТУР МП удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии заболевания (pT). Проведение ТУР МП с последующим патоморфологическим исследованием – главный этап в лечении НМИ РМП. Наличие мышечной пластинки в препарате является показателем качества выполнения ТУР, т.к. можно достоверно оценить уровень инвазии опухоли. Целью лечения в данном случае является удаление существующей опухоли с профилактикой рецидива заболевания и предотвращением развития инфильтративной опухоли.

Наиболее распространенными осложнениями ТУР МП являются:

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

Повторное проведение ТУР МП

Рекомендуется выполнять повторную ТУР (second-look) для верификации диагноза в следующих случаях:

- после неполной первоначальной ТУР
- для исключения опухолей TaG1 и первичного РМП, если после первоначальной резекции в образце не было мышечной ткани;
- во всех случаях опухолей T1;
- при всех опухолях G3 за исключением первичного РМП [19].

Проведение повторной ТУР является обязательной манипуляцией у пациентов группы высокого риска. Повторная ТУР выполняется через 2–6 недель после первичной процедуры. При некоторых экзофитных опухолях возможна резекция единым блоком (en-bloc) с использованием моно- или биполярного тока, а также современных методов: лазеров (тулиевый и гольмиевый). Такая методика обеспечивает высокое качество морфологического материала с наличием мышечного слоя в 96–100 % случаев [20].

5. Показания к (ТУР) органосохраняющему лечению пациентам с МИ РМП

Пациентам с МИ РМП рекомендуется проведение органосохраняющих операций только в сочетании с неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапией, химиолучевым лечением для достижения ремиссии.

Проведение ТУР у пациентов с МИ РМП с пред- и послеоперационной полихимиотерапией в плане комплексного органосохраняющего лечения рекомендовано при наличии следующих показаний [21]:

- единичная опухоль мочевого пузыря, вне его шейки;
- уровень инвазии опухоли pT2a–b;
- степень дифференцировки G1–2;
- молодой и работоспособный возраст;
- нормальный показатель ПСА (исследование общей и свободной фракции крови);
- отрицательный результат мультифокальной биопсии предстательной железы (опционально);
- отсутствие в анамнезе указаний на резекцию мочевого пузыря, или чреспузырную аденомэктомию, или чреспузырное удаление конкрементов мочевого пузыря;
- отсутствие в анамнезе указаний на лучевую терапию на область малого таза;
- отсутствие протяженных стриктур мочеиспускательного канала.

6. Диспансерное наблюдение пациентов с РМП после ТУР

Алгоритм динамического наблюдения:

При органосохраняющем лечении у пациентов с НМИ РМП:

- Цистоскопия и микроскопическое исследование осадка мочи раз в 3 мес. в течение 2 лет, далее каждые 6 мес.;
- УЗИ малого таза, брюшной полости ;
- КТ грудной и брюшной полостей 1 раз в 6 мес., через 1 год – каждые 12 мес.;
- МРТ малого таза 1 раз в 12 мес.

Рекомендуется наблюдение пациентов с Ta, T1 опухолями на основании регулярного проведения цитологического исследования мочи и цистоскопии [22]. Цистоскопия проводится через 3 мес. пациентам с опухолями Ta-T1. Если результат отрицательный, последующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 мес., а затем – ежегодно в течение 5 лет.

Пациентам с опухолями высокого риска развития рецидива рекомендуется проведение цистоскопии и микроскопическое исследование осадка мочи, исследование функции печени и почек через 3 мес.. Если результат отрицательный, последующие цистоскопию и цитологию необходимо повторять каждые 3 мес. на протяжении 2 лет и далее каждые 6 мес. до 5 лет, а затем – 1 раз в год.

Всем пациентам рекомендуется ежегодное (регулярное) обследование верхних мочевыводящих путей с помощью КТ с контрастированием при опухолях с высоким риском развития рецидива.

7. Список литературы.

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013. 49: 1374.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Заболеваемость и смертность. Москва, 2018.
3. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014. 66: 59.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville MD. 2004.
5. Freedman N.D. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011. 306: 737.

6. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004. 83: 1.
7. Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014. 66: 59.
8. Colt J.S. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med. 2014. 71: 667.
9. Tuccori M. et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ. 2016. 352: i1541.
10. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. Ассоциация онкологов России. 2020. 93 с.
11. Семенов Э.В., Мазаев А.В., Зуков Р.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 5: 13-19.
12. Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Tumors of the urinary system and male genital organs. Morphological diagnosis and genetics: a guide for doctors. М. 2012. 216 p.
13. Pushkin A.S., Ryzhak G.A. Early detection of recurrence of bladder cancer by fluorescence in situ hybridization in the first 24 months after transurethral resection of bladder in elderly and senile. Advances in Gerontology. 2012. 25 (4): 745-748.
14. Kogoniya L.M. Analysis of cancer incidence in SAO and SZAO Moscow (in comparison with Russia and Moscow). The Social Aspects of Population Health. 2012. 25(3): 5.
15. DeGeorge K.C. et al. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017; 96(8): 507-514.
16. Карякин О.Б. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2007;3(3):32-35. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-32-35>
17. Pfister C. et. al. Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette–Guérin maintenance therapy every 3 months or 6 months: Two-year results of URO-BCG-4 multicenter study. International Journal of Urology. 2015; 22(1): 53-60.
18. https://ilive-com-ua.turbopages.org/ilive.com.ua/s/health/transuretralnaya-rezekciya-mochevogo-puzyrya-posleoperacionnyy-period-i-vosstanovlenie_127976i15988.html
19. Palou J. et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. World J Urol. 2018. 36: 1621.
20. Hürle R. et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. Urology. 2016. 90: 126.

21. Giacalone N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol.* 2017. 71: 952.

22. Hurle R. et al. Active Surveillance for Low Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. *J Urol.* 2018; 199(2): 401-406.