

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра урологии, андрологии и сексологии с курсом ПО

РЕФЕРАТ

На тему: **Рак мочевого пузыря**

Выполнила:

ординатор 1-го года обучения:
Иванова Е.А.

Проверил:

Зав. кафедрой, доцент
Капсаргин Ф.П.

Красноярск
2018

Содержание

1. Эпидемиология
2. Факторы риска
3. Профилактика
4. Скрининг
5. Классификация
 - 5.1 Классификация TNM
 - 5.2 Гистологическая классификация рака мочевого пузыря
 - 5.3 Классификация ВОЗ (2004)
6. Диагностика
 - 6.1 Анамнез
 - 6.2 Физикальное обследование
 - 6.3 Лабораторные исследования
 - 6.4 Инструментальные методы исследования
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Оценки риска развития прогрессии и рецидивирования
10. Литература

Рак мочевого пузыря (РНП) — тяжёлое инвалидизирующее заболевание, для которого не разработано системы активного выявления, требующей тщательной дифференциальной диагностики, имеющее большую склонность к рецидивированию и прогрессированию.

Эпидемиология

РМП — наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей; по распространенности занимает 7 место в структуре онкопатологии у мужчин и 17 место у женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. В России на I–II стадию приходилось 57,4% пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом, 26,8% приходилось на I–II стадию, 11,4% — на IV стадию. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин — 65,7 года, женщин — 69,2 года. В США в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин, всего в год заболевают 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин). В зависимости от географического положения уровень заболеваемости РМП в разных странах отличается примерно в десятки раз. Так, в Западной Европе и США она выше, чем в Восточной Европе и в странах Азии. РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания. 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. По возрастному составу преобладают пациенты старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин — 65,7 года, женщин — 69,2 года.

Факторы риска

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

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ

Взаимосвязь профессиональных вредностей с РМП известна более 100 лет. Было продемонстрировано, что у рабочих красильных и резиновых предприятий смертность от РМП в 30 раз выше, чем в популяции. Большинство канцерогенов — ароматические амины и их производные. В настоящее время установлено около 40 потенциально опасных производств: красильные, резиновые, каучуковые, нефтяные, алюминиевые, текстильные, с использованием смол и пластмасс и т.д.

Имеются данные о повышенном риске развития РМП среди водителей автотранспорта. Так, в одном из исследований было установлено, что у водителей грузовиков относительный риск заболевания повышен в 1,17 раза, а у водителей автобусов — в 1,33 раза. Отмечено повышение риска развития заболевания при потреблении воды с высоким содержанием мышьяка (Чили, Аргентина, Тайвань), побочными продуктами хлорирования, полученными при взаимодействии хлора с органическими веществами, содержащимися в воде, которые могут являться канцерогенами. В работе Wilkins и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды возрастает у мужчин в 1,8, а у женщин в 1,6 раза.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные вещества.

- Фенацетинсодержащие анальгетики — было проведено несколько исследований, показывающих повышение в 2,0–6,5 раза риска заболевания РМП при их постоянном применении.
- Циклофосфамид — алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведённых международных исследований (145 больных с гранулёматозом Вегенера, 6000 больных с неходжкинской лимфомой) продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении.

КУРЕНИЕ

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

РАДИАЦИЯ

Увеличивает риск развития РМП. У больных, перенёсших облучение области таза по поводу рака цервикального канала, яичников, предстательной железы, риск возникновения РМП повышался в 1,5–4 раза и был пропорционален величине дозы облучения. Наибольший риск развития заболевания выявлен у больных, перенёсших облучение 5–10 лет назад. Для них характерно развитие высокодифференцированного инвазивного рака. Отмечено повышение в 3 раза риска развития РМП у больных, перенёсших терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы.

ШИСТОСОМАТОЗ

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

ХРОНИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ

Риск развития РМП повышается у больных хроническим циститом, с камнями мочевого пузыря, явлениями уростаза. Для больных с длительно стоящими в мочевом пузыре катетерами характерно повышение риска развития аденокарциномы мочевого пузыря.

Профилактика

Направлена на устранение воздействующих на уротелий канцерогенных веществ, предотвращение и лечение хронических инфекций мочевыводящих путей, снижение количества курящих среди населенияА .

Скрининг

Проводились многочисленные исследования с применением различных вариантов скрининговых программ, однако ни одна из них не оказалась эффективной. В настоящее время скрининг РМП не проводится. В 2006 г. только 3,5% пациентов выявлено при профосмотрах.

Классификация

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

T — первичная опухоль

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

- 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.

◇ T4b — опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки.

N — регионарные лимфатические узлы

- Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 — метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером не более 2 см в наибольшем измерении.
- N2 — метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении, или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не превышает 5 см в наибольшем измерении.
- N3 — метастазы в регионарных лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении.

M — отдалённые метастазы

- Mx — нет отдалённых метастазов.
- M1 — отдалённые метастазы. pTNM — патологоанатомическая классификация Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

G — гистологическая градация

- Gx — степень дифференцировки не может быть оценена.
- G1 — высокодифференцированная опухоль.
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль.
- G3 — низкодифференцированная опухоль.
- G4 — недифференцированная опухоль.

Группировка рака мочевого пузыря по стадиям представлена в табл.

Таблица Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	0is	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a	N0	M0
	T3b	No	
Стадия IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	Любая T	N 1,2,3	M0
	Любая T	Любая N	M1

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В 1998 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по урологической патоморфологии была предложена, а в 2004 году опубликована новая классификация неинвазивных уротелиальных опухолей (классификация WHO/ISUP 1998). Основная ценность этой классификации заключается в детальном определении различных степеней анаплазии на основании определенных цитологических и гистологических критериев. Для более точного применения данной классификации был разработан веб-сайт (www.pathology.jhu.edu/bladder), где приведены примеры изображений опухолей с различной степенью анаплазии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ (1973)

- Уротелиальная папиллома.
- ◇ G1: высоко дифференцированная опухоль.
- ◇ G2: умеренно дифференцированная опухоль.
- ◇ G3: низко дифференцированная опухоль.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ (2004)

- Плоские новообразования.
 - ◇ Гиперплазия (плоское новообразование без атипии или папиллярных элементов).
 - ◇ Реактивная атипия (плоское новообразование с атипией).
 - ◇ Атипия с неизвестным злокачественным потенциалом.
 - ◇ Уротелиальная дисплазия.
 - ◇ Уротелиальный рак in situ.
- Папиллярные новообразования.
 - ◇ Уротелиальная папиллома (доброкачественное новообразование).
 - ◇ Папиллярная опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом (ПОУНЗП).
 - ◇ Папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности.
 - ◇ Папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности.

По классификации ВОЗ (2004) к плоским новообразованиям относятся уротелиальная гиперплазия, реактивная уротелиальная атипия, атипия неизвестного злокачественного потенциала, дисплазия и рак in situ. Среди неинвазивных папиллярных уротелиальных новообразований (по классификации 2004) различают папиллярную опухоль уротелия с низким злокачественным потенциалом, уротелиальную карциному низкой и высокой степеней злокачественности. ПОУНЗП — образование, у которого нет цитологических признаков малигнизации, а нормальные клетки уротелия объединяются в папиллярные структуры. Хотя эти опухоли имеют незначительный риск прогрессирования, они не являются абсолютно доброкачественными и имеют тенденцию к рецидивированию. Умеренная

степень дифференцировки (G2), которая была предметом дискуссий в классификации ВОЗ (1973), была удалена. Однако опубликованные данные сравнительных исследований достоверно не подтвердили, что классификация 2004 имеет более высокую воспроизводимость, чем 1973. Обе классификации подтвердили свою прогностическую ценность. Однако попытки продемонстрировать прогностическое преимущество одной из них привели к противоречивым результатам. Большинство клинических исследований по изучению опухолей TaT1, опубликованных до настоящего времени, выполнялись с использованием классификации ВОЗ 1973 года, поэтому последующие рекомендации основываются на данной классификации. До тех пор пока прогностическая ценность классификации 2004 не будет подтверждена большим количеством проспективных исследований, следует пользоваться обеими классификациями.

Диагностика

АНАМНЕЗ

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

- Гематурия — ведущий симптом РМПА . Частота бессимптомной микрогематурии в популяции может достигать от 2,5 до 13%. РМП проявляется как однократным эпизодом гематурии или микрогематурией, так и тотальной макрогематурией, приводящей к тампонаде мочевого пузыря. Степень гематурии не отражает размеры опухоли и стадии заболевания. При начальных стадиях заболевания однократный (или, редко, повторяющиеся) эпизод гематурии может быть единственным проявлением болезни, что приводит к позднему обращению больного за медицинской помощью и дезориентирует врача.

- Дизурия — учащённое и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов. Патогенез дизурии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с T in situ дизурия, вероятнее всего, обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позыв на мочеиспускание. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано с ригидностью стенок и уменьшением ёмкости мочевого пузыря вследствие обширного поражения опухолью.

- Боль над лоном первоначально связана с актом мочеиспускания, в дальнейшем становится постоянной. Возникает боль в промежности, области крестца. Эти симптомы свидетельствуют о местно распространённом опухолевом процессе. Появление боли в поясничной области связано с блоком устьев мочеточника опухолью и развитием гидронефроза. Боль в костях часто возникает при метастатическом поражении скелета.

- Симптомы, свидетельствующие о генерализации процесса: слабость, быстрая утомляемость, резкая потеря массы тела, анорексия.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

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

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микрогематурия — показание для исследования мочевой системы с целью исключения конкрементов и опухоли слизистой верхних мочевых путей и мочевого пузыря. Трёхстаканная проба и состояние эритроцитов в моче позволяют локализовать уровень микрогематурии. При локализации опухоли в области верхушки мочевого пузыря микрогематурия выявляется во всех пробах. Материал для цитологического исследования — осадок мочи. Чувствительность метода различна для опухолей разной дифференцировки.

- При высокодифференцированных опухолях, по разным данным, чувствительность составляет от 20 до 40%.
- При умеренно дифференцированных опухолях — от 20 до 50%.
- При низкодифференцированных и недифференцированных — от 60 до 90%. Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке *in situ* (более 90%). Однократный отрицательный ответ не является убедительным аргументом в пользу отсутствия злокачественного поражения. Проводят определение опухолевого маркера рака мочевого пузыря UBC (urinary bladder antigen) (специфичность — 72%, для первичных пациентов — 81%, для больных с рецидивом — 63%, чувствительность — 87,5%) или ВТА (bladder tumor antigen) (специфичность — 79%, чувствительность — 67%) в моче для первичной диагностики и мониторинга.

Молекулярная диагностика

Существуют определенные требования к тестам, применяемым для качественного определения молекулярных маркеров РМП:

- тест должен быть технически простым в исполнении (желательно, чтобы проводился в учреждении, где наблюдается пациент, с легкодоступными результатами, легко выполнимый, не требующий длительного обучения);
- низкая стоимость;
- высокая надежность и воспроизводимость;
- для отдельных групп пациентов и в определенных клинических ситуациях тест должен быть высоко специфичным, чтобы избежать дополнительных обследований вследствие ложноположительных результатов, и высоко чувствительным во избежание случаев необнаружения опухоли;
- в клинической практике имеет огромное значение определение высокого риска возникновения уротелиального рака для того, чтобы избежать радикального лечения. Учитывая низкую чувствительность ЦИ мочи, в результате обширных лабораторных исследований разработаны многочисленные тесты для исследования мочи с целью определения РМП. В последнее время появились многочисленные обзоры по определению маркеров рецидивирующего уротелиального рака в моче. Ни один из них не был принят в стандарты диагностических или дополнительных методов исследования в традиционной урологической практике. В табл. представлены некоторые диагностические тесты мочи, результаты которых были оценены в нескольких научных лабораториях/центрах и исследованиях с достаточным количеством пациентов.

Чувствительность и специфичность должны быть использованы для сравнения исследований с использованием данных тестов, потому что они остаются неизменными, в то время как положительные и отрицательные прогностические значения варьируют между популяциями с разным количеством положительных и отрицательных результатов. О представленных тестах можно сделать следующие выводы. По сравнению с ЦИ мочи чувствительность выше за счет низкой специфичности (УД: 3). Благоприятные условия и БЦЖ влияют на многочисленные диагностические тесты по определению маркеров в моче (УД: 3). Чувствительность и специфичность тестов зависит от конкретной клинической ситуации пациента (скрининг, первичное выявление, последующие наблюдения опухоли с высоким, низким или средним риском) (УД: 3). Например, чувствительность одного из маркеров выше при определении первичного поражения, чем рецидивирующего процесса (УД: 3). Для отбора пациентов необходим широкий диапазон определяемых маркеров, представленных в 1. В отличие от других диагностических тестов, некоторые ложноположительные результаты теста UroVysion и микросателлитного анализа могут быть расценены как наличие невыявленной болезни, следовательно, у пациентов с такими результатами чаще возникает повторный рецидив. Это может быть полезно для прогнозирования ответа на внутривезикулярную терапию (УД: 3). Микросателлитный анализ является наиболее перспективным методом из всех представленных в таблице.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УРЕТРОЦИСТОСКОПИЯ С БИОПСИЕЙ

Основной и обязательный метод обследования. При осмотре мочевого пузыря обращают внимание на количество новообразований, их расположение, размеры, характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный). Оценивают состояние не вовлечённой в процесс слизистой оболочки. Осматривают также слизистую оболочку мочеиспускательного канала: её состояние важно для выработки тактики лечения больного. Выполняют биопсию выявленных опухолевых образований или участка изменённой слизистой оболочки. Гистологическое подтверждение наличия опухоли необходимо для постановки диагноза РМП, выработки плана лечения больного. Во время цистоскопического исследования проводится фотодинамическая диагностика. При флюоресцентной цистоскопии материал забирают из всех светящихся участков; при цистоскопии в обычном свете мочевой пузырь делится на условные секторы, из каждого берется материал, но не менее чем из шести точек (случайная или рандомная биопсия) [13]. Чувствительность флюоресцентной диагностики составляет 80–96%, специфичность — 65–70%. Разработанный в МНИОИ им. П. А. Герцена метод комплексной флюоресцентной диагностики очагов поверхностного рака мочевого пузыря, включающий цистоскопию в белом свете, флюоресцентную цистоскопию и локальную флюоресцентную спектроскопию с препаратом аласенс, позволяет повысить специфичность метода флюоресцентной диагностики до 85%.

Более информативным вариантом биопсии является проведение ТУР-биопсии. Больному проводится трансуретральное удаление опухоли мочевого пузыря с подлежащим мышечным слоем в случае отсутствия верификации процесса при наличии опухоли по данным осмотра и лучевых методов диагностики, оценка степени инвазии опухоли.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

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

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Исследование наиболее информативно при местнораспространённых опухолях (Т3, Т4), для оценки экстравезикальной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и верхних мочевыводящих путей.

ЭКСКРЕТОРНАЯ УРОГРАФИЯ

Метод позволяет полностью визуализировать мочевыводящий тракт, выявить новообразования как в верхних мочевыводящих путях, так и в мочевом пузыре, оценить проходимость мочеточников. В 3–10% случаев рак мочевого пузыря ассоциируется с опухолью лоханки или мочеточника.

ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ

Выполняют для оценки паренхиматозно-выделительной функции почек (это имеет значение для оценки функционального нарушения субренальной обструкции, при проведении химиотерапии, выполнении отведения мочи).

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ЛЁГКИХ

Необходимо выполнять всем больным для оценки состояния лёгочной ткани. При подозрении на наличие метастатического поражения лёгких выполняют КТ грудной клетки.

СКАНИРОВАНИЕ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

Показано при подозрении на их метастатическое поражение.

ЦИСТОСКОПИЯ

Диагностика РМП зависит от цистоскопического исследования МП и гистологической оценки удаленной ткани. РНМ диагностируется посредством комплексного обследования: цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологической оценки биоптатов, взятых с разных участков МП. Первоначально цистоскопия проводится в стационаре. С помощью гибкого цистоскопа с трансуретральным введением местного анестетика достигается лучшая переносимость, особенно у мужчин. Для предупреждения пропуска опухоли должен быть выполнен тщательный осмотр всего эпителия, выстилающего полость МП. Если опухоль МП обнаружена при ранее выполненных визуальных методах исследования, диагностическую цистоскопию можно не выполнять, так как этим пациентам будет выполнена ТУР. Необходимо тщательное описание полученных данных, описание локализации, размеров, количества, внешнего вида (папиллярная или солидная) опухолей, состояния слизистой оболочки.

ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ Т_а, Т₁ ОПУХОЛЕЙ МП

Цель ТУР при опухолях Т_а, Т₁ МП — поставить правильный диагноз и удалить все видимые участки поражения. Является одной из самых важных процедур в диагностике и лечении РМП.

ТУР должна быть выполнена следующим образом:

- процедура начинается с тщательной (осторожной) бимануальной пальпации под общей или спинномозговой анестезией;
- введение резектоскопа, у мужчин под визуальным контролем с осмотром всей уретры; ▪ осмотр всего эпителия, выстилающего полость МП;
- биопсия из простатической части уретры (при необходимости осмотр нижележащих отделов);
- «холодная» биопсия МП (при необходимости осмотр нижележащих отделов);
- удаление опухоли.

Объем резекции зависит от размера поражения. Малые опухоли (< 1 см) могут быть резецированы единым блоком, который включает всю опухоль и часть подлежащей стенки МП. Большие опухоли должны быть резецированы отдельными фракциями, включающими экзофитную часть опухоли, часть подлежащей стенки МП с детрузором и края резецируемой области. Такой подход обеспечивает определение вертикальных и горизонтальных размеров опухоли и помогает повысить эффективность резекции (УД: 3). Нет необходимости в глубокой резекции небольших низко дифференцированных поражений с наличием в анамнезе предшествующей низко дифференцируемой опухоли. Образцы различных биоптатов и удаленных фракций должны быть направлены на исследование патоморфологу в отдельных контейнерах и отдельно промаркированными. Для предотвращения деструкции ткани следует избегать прижигания при проведении ТУР. Полная и правильно проведенная ТУР необходима для достижения благоприятного прогноза у пациента. Доказано, что отсутствие детрузора в препарате связано с достоверно высоким риском развития остаточной опухоли или раннего рецидива (УД: 2b).

БИОПСИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ УРЕТРЫ

РНМ представляет собой красноватые, бархатистые образования, которые ничем не отличаются от участков воспаления или могут быть и вовсе не видны. Когда видны аномальные участки уротелия, рекомендуется применять «холодную» биопсию или биопсию резекционной петлей. Биопсия внешне нормальных участков слизистой оболочки называется случайной (произвольной) биопсией. Ее следует выполнять в качестве дополнения к диагностическому исследованию РМП у пациентов с положительными результатами ЦИ мочи и отсутствием видимой опухоли МП. Рекомендуется брать биоптаты из области треугольника, дна МП, из правой, левой, передней, задней стенок МП. У пациентов с опухолями Т_а, Т₁ обычно не рекомендуется выполнение случайной биопсии. Вероятность

выявления РНМ, особенно при низко дифференцируемых опухолях, чрезвычайно мала (2%) (УД: 2а). Материал, полученный с помощью произвольной или целенаправленной биопсии, должен быть отправлен на морфологическое исследование в отдельных контейнерах, как описывалось ранее.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

По сравнению с монополярной резекцией система биполярной электрорезекции может снизить риск развития осложнений (перфорация МП, обусловленная раздражением запирающего нерва) (УД: 3). Однако это преимущество должно быть подтверждено проспективным исследованием.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ

При проведении стандартной процедуры цистоскопии и ТУР используется белый свет. Однако использование белого света может привести к пропуску поражения, которое имеется, но не визуализируется, поэтому в настоящее время разрабатываются новые технологии. Фотодинамическое исследование (флюоресцентная цистоскопия) Фотодинамическое исследование (ФДИ) выполняется с использованием фиолетового света после внутрипузырного введения 5-аминолевуленовой (АЛК) и гексаминолевуленовой кислот (ГАЛК). Доказано, что флюоресцент-опосредованная биопсия и резекция более чувствительны к выявлению злокачественных опухолей, особенно РНМ, чем стандартные манипуляции (УД: 2а).

При проведении систематического обзора и мета-анализа выявлено, что у ФДИ выше чувствительность, чем у эндоскопии с использованием белого света, в обеих группах пациентов (92% против 71%) и при оценке данных биопсии (93% против 65%). У ФДИ более низкая специфичность, чем у эндоскопии с использованием белого света (63% против 81%). Ложноположительные результаты могут быть обусловлены воспалением, недавно проведенной ТУР и наблюдаются в течение первых 3 мес после инстиляции БЦЖ (УД: 3).

Таким образом, флюоресцентная цистоскопия повышает вероятность определения опухоли, особенно РНМ. Флюоресцент-опосредованная ТУР с использованием ГАЛК, но не АЛК, оказывает положительный эффект на частоту рецидивов заболевания. ФДИ рекомендовано пациентам с подозрением на скрытую высоко дифференцированную опухоль, например для контроля биопсии у пациентов с положительными результатами ЦИ или наличием опухоли с высокой степенью малигнизации в анамнезе. Необходимо учитывать дополнительные затраты на оборудование и инстиляции для проведения ФДИ.

Узкоспектральная цистоскопия

В узком диапазоне наблюдения контраст между нормальным уротелием и гипervasкуляризированной опухолевой тканью усиливается путем фильтрации белого света на две широких полосы 415 и 540 нм, которые

поглощаются гемоглобином. Пилотные исследования показали, что биопсия и резекция при узкоспектральной цистоскопии увеличивают шансы обнаружения рака (УД: 3). Эти данные должны быть подтверждены большими многоцентровыми исследованиями.

ПОВТОРНАЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ

После ТУР очагов T_a и T₁ отмечается достоверный риск развития резидуальной (остаточной) опухоли. После резекции опухолей T₁ остаточная опухоль определяется у 33–53% пациентов (УД: 2a). Более того, стадия опухоли часто недооценивается при первоначальной резекции.

Вероятность того, что T₁ опухоль была недооценена и при повторной резекции будет обнаружен рак с инвазией в мышечный слой, находится в диапазоне от 4 до 25%. В некоторых исследованиях, изучавших эффективность цистэктомии, риск увеличивался до 50% при проведении серии радикальных цистэктомий, хотя они были выполнены только отобранному пациентам (УД: 2a). Лечение высоко дифференцированных опухолей T_a, T₁ и опухолей T₂ полностью отличается, поэтому важно правильное определение стадии опухоли. Показано, что повторная ТУР может увеличить показатели безрецидивной выживаемости (УД: 2a).

Повторная ТУР рекомендована в следующих ситуациях:

- после неполной первоначальной ТУР;
- для исключения опухолей T_a G₁ и первичного РНМ, если в образце не было мышечной ткани после первоначальной резекции;
- во всех случаях опухолей T₁;
- при всех опухолях G₃ за исключением первичного РНМ.

Нет единого мнения по стратегии и времени выполнения повторной ТУР. Большинство авторов рекомендуют резекцию через 2–6 нед после первоначальной резекции. Процедура должна включать резекцию первичной локализации опухоли.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование образцов, полученных при проведении ТУР и биопсии — этап в диагностике и принятии решений по лечению РМП. Для правильной морфологической оценки обязательным условием является высокое качество резецированной ткани. Присутствие достаточного количества мышечной ткани необходимо для правильного определения категории T.

В гистологическом заключении следует указать:

- локализацию образца (информация, полученная от уролога при заполнении им заявки);
- дифференцировку опухоли; ▪ глубину опухолевой инвазии (стадия);
- наличие РНМ;
- наличие части детрузора в образце;
- наличие прорастания в лимфатические сосуды;
- наличие патологической (абберантной) гистологии.

Уролог и патоморфолог должны работать вместе

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Воспалительные заболевания мочевыводящих путей.
- Нефрогенная метаплазия.
- Аномалии развития мочевыделительного тракта.
- Плоскоклеточная метаплазия уротелия.
- Доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря.
- Туберкулёз.
- Сифилис.
- Эндометриоз.
- Хронический цистит.
- Метастазирование в мочевой пузырь меланомы, рака желудка и др. (крайне редко).



1.1. Первичная диагностика рака мочевого пузыря



Уточняющая диагностика рака мочевого пузыря

Лечение

ПОВЕРХНОСТНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

Поверхностный рак включает следующие нозологии.

- T_a — неинвазивная папиллярная карцинома (60%).
- T_{is} — карцинома in situ (10%).
- T₁ — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань (30%).

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

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

ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Лечение поверхностного РМП начинают с ТУР мочевого пузыря (за исключением больных с тотальным поражением мочевого пузыря, им показана цистэктомия). При ТУР удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии заболевания (pT), так как в зависимости от результатов вырабатывают дальнейшую тактику лечения больного.

Осложнения ТУР мочевого пузыря:

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

РЕЗЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Значение открытой резекции при поверхностном РМП. Может выполняться больным при больших размерах опухоли, расположенной вне шейки мочевого пузыря.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива и прогрессии вырабатывают дальнейшую тактику лечения больного.

- Группа низкого риска: pTa, дифференцировка G1 или G2, единичная опухоль, безрецидивный период не менее 3 мес после ТУР. Риск прогрессирования опухоли в данной группе за 5 лет — 7,1%. Смертность от РМП за 10 лет — 4,3%.
- Группа промежуточного риска: pTaG2, множественные опухоли, pTa, с множественными рецидивами, pTaG3. В данной категории больных адъювантная внутривезикулярная химиотерапия должна проводиться всем больным. Риск прогрессирования опухоли за 5 лет — 17,4%. Смертность от РМП за 10 лет — 12,8%.
- Группа высокого риска: pT1G3; pT1, множественные опухоли; pT1, при возникновении рецидива в течение 6 мес после операции; pTis, диффузный характер. Эта группа прогностически наиболее неблагоприятная. Риск прогрессирования опухоли за 5 лет — 41,6%. Смертность от РМП за 10 лет — 36,1%. Адъювантная терапия должна

проводиться всем больным. Предпочтение стоит отдавать БЦЖ-терапии или её комбинации с другими химиоиммунными препаратами. Эффективность внутрипузырной химиотерапии значительно ниже. Вариант выбора у данных пациентов при неэффективности комбинированного органосохраняющего лечения — цистэктомия.

Европейское общество урологов на основании анализа лечения 2596 пациентов с T_a-T₁ в рандомизированных крупных исследованиях разработало шкалу оценки риска развития прогрессии и рецидивирования в зависимости от факторов риска (степень дифференцировки опухоли; количество опухолей к моменту лечения, частота рецидивирования в течение первого года после ТУР МП, размеры первичной опухоли).

Оценки риска развития прогрессии и рецидивирования

Фактор	Рецидив	Прогрессия
Число опухолей		
Единичная	0	0
2–7	3	3
> 8	6	3
Диаметр опухоли		
<3 см	0	0
> 3 см	3	3
Частота рецидива		
Первичная опухоль	0	0
Меньше одного рецидива в год	2	2
Больше одного рецидива в год	4	2
Категория		

Ta	0	0
T1	1	4
Наличие cis		
Нет	0	0
Да	1	6
Степень дифференцировки (ВОЗ, 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общий счёт	0–17	0–23

Таблица 10.4. Риск рецидива в зависимости от прогностических признаков

Риск рецидива	Возможность рецидива в течение года (95% CI)	Возможность рецидива в течение 5 лет (95% CI)
0	15% (10–19%)	31% (24–37%)
1–4	24% (21–26%)	46% (42–49%)
5–9	38% (35–41%)	62% (58–65%)
10–17	61% (55–67%)	78% (73–85%)

Таблица 10.5. Риск прогрессии в зависимости от прогностических признаков

Риск прогрессии	Возможность прогрессии в течение года (95% CI)	Возможность прогрессии в течение 5 лет (95% CI)
0	0,2% (0–0,7%)	0,8% (0–1,7%)
2–6	1% (0,4–1,6%)	6% (5–8%)
7–13	5% (4–7%)	17% (14–20%)
14–23	17% (10–24%)	45% (35–55%)

Литература

1. Урология [Электронный ресурс] : нац. рук.. - Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427590.html	ред. Н. А. Лопатки н	М. : ГЭОТА Р- Медиа, 2013.	ЭМБ Консульта нт врача
2. Урология [Электронный ресурс] : учебник. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970425909.html	ред. П. В. Глыбоч ко, Ю. Г. Аляев	М. : ГЭОТА Р- Медиа, 2014.	ЭБС Консульта нт студента (ВУЗ)

3. Урология. Клиническая ординатура [Электронный ресурс] : сб. метод. указаний для обучающихся к внеаудитор. (самостоят.) работе к практ. занятиям / сост. Ф. П. Капсаргин, З. А. Павловская, Е. А. Алексеева [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2013. - 242 с. - ЦКМС

1. Урология - учебники руководства справочники

УДК 616.6 У71