

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
Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Сочетанная лучевая терапия мочевого пузыря

Выполнила:
Клинический ординатор
Макушева Татьяна Сергеевна

Проверил:
Кафедральный руководитель ординатора
К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович


19.02.2020
Зуков Руслан Александрович Ф.В.1

Красноярск 2020

Содержание:

1. Введение
2. Стадирование
3. Диагностика
4. Лучевая терапия рака мочевого пузыря
5. Список литературы

Введение

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

РМП – полиэтиологическое заболевание. Значительное число случаев РМП связано с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на уротелий [5].

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 [1].

Стадирование

Стадирование рака мочевого пузыря (РМП) по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2. Классификация применима только для рака; папиллома исключается. Гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза обязательно. T — первичная опухоль. Индекс (m), добавленный к категории «T», указывает на множественные опухоли. Индекс (is) может быть добавлен к любой категории «T» для указания ассоциации с CIS. N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий, с включением лимфатических узлов вдоль подвздошных артерий. M — отдалённые метастазы.

Таблица 1. Классификация рака мочевого пузыря по системе TNM (8-е издание, 2017 г.)

| Категории T, N, M | Описание распространения опухоли |
|--------------------------|---|
| Ta | Неинвазивная папиллярная карцинома |
| Tis | Уротелиальная CIS: «плоская опухоль» |
| T1 | Слизистая до Lamina propria (субэпителиальная соединительная ткань) |
| T2 | Мышцы мочевого пузыря |
| • T2a | Поверхностный мышечный слой (внутренняя половина мышц) |
| • T2b | Глубокий мышечный слой (наружная половина мышц) |
| T3 | Перивисцеральное распространение |
| • T3a | Микроскопическое |
| • T3b | Макроскопическое (экстрапузырная масса) |
| T4 | Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка |
| • T4a | Предстательная железа, семенные пузырьки, матка, влагалище |
| • T4b | Стенка таза, брюшная стенка |
| N1 | Одиночный (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) |
| N2 | Множественные (перивезикальный, запирающий, внутренний и наружный подвздошный или крестцовый) |
| N3 | Общие подвздошные лимфоузлы |
| M1 | Отдалённые метастазы |

Степень дифференцировки опухоли:

GX — степень дифференцировки опухоли не может быть установлена;

G1 — высокодифференцированная опухоль;

G2 — умеренно дифференцированная опухоль;

G3 — низкодифференцированная/недифференцированная опухоль.

Таблица 2. Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

| Стадия | T | N | M |
|--------|--------|---------|-----|
| 0a | Ta | N0 | M0 |
| 0is | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2a, b | N0 | M0 |
| IIIА | T3a, b | N0 | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| | T1-T4a | N1 | M0 |
| IIIВ | T1-T4a | N2, N3 | M0 |
| IVА | T4b | Любое N | M0 |
| | Любое | Любое N | M1a |
| IVВ | Любое | Любое N | M1b |

Факт инвазии опухоли в мышечный слой мочевого пузыря принципиально делит всех пациентов по тактике дальнейшего наблюдения и лечения на 2 группы – с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (стадии Ta-T1) и мышечно-инвазивным раком (стадия T2 и более) [4].

Диагностика

Физикальное обследование: При осмотре рекомендуется оценить общее состояние больного (при массивной гематурии имеются проявления анемии: бледность кожных покровов, слабость, вялость.),

Выполнить пальпацию мочевого пузыря (при тампонаде мочевого пузыря, острой задержке мочи переполненный МП пальпируется над лонем, а больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание, ощущение распирания в проекции мочевого пузыря, боль в надлобковой области),

Выполнить пальпацию области почек с определением симптома поколачивания (при блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза положителен симптом поколачивания, пальпируется увеличенная почка)

Проведение тщательного осмотра и пальпация зон возможного лимфогенного метастазирования (при местнораспространённом процессе информативна бимануальная пальпация МП, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей).

Лабораторная диагностика: Выполнение трехстаканной пробы мочи (микрогематурия — показание для исследования мочевой системы с целью исключения конкрементов и опухоли слизистой оболочки верхних мочевых путей и МП. Трёхстаканная проба и состояние эритроцитов в моче позволяют локализовать уровень микрогематурии. При локализации опухоли в области верхушки МП микрогематурия выявляется во всех пробах),

Выполнить цитологическое исследование (ЦИ) мочи из полости мочевого пузыря перед выполнением трансуретральной резекции. Это позволяет заподозрить наличие опухоли высокой степени малигнизации (материал для цитологического исследования — осадок мочи),

Рекомендовано для проведения цитологического исследования использовать свежую порцию мочи в достаточном количестве (утренняя моча не подходит из-за часто встречающегося цитолиза) [3].

Определение опухолевого маркёра рака мочевого пузыря UBC (urinary bladder antigen) или ВТА (bladder tumor antigen) (проводят определение опухолевого маркёра РМП UBC (специфичность — 72%, для первичных пациентов —81%, для больных с рецидивом — 63%, чувствительность — 87,5%) [25] или ВТА (специфичность — 79%, чувствительность — 67%) в моче для первичной диагностики и мониторинга [6].)

Инструментальная диагностика цистоскопия всем пациентам с симптомами, подтверждающими РМП.

Рекомендовано брать материал для биопсии из патологического участка уротелия. Биопсия неизменённого участка слизистой оболочки (треугольник, дно МП, правая, левая, передняя, задняя стенки МП) рекомендована в случаях, когда есть положительные результаты цитологического исследования или у опухоли с экзофитным типом роста отсутствует папиллярный компонент.

Рекомендовано брать материал для биопсии простатической части уретры в случаях опухоли шейки МП; когда присутствует или подозревается РМП; когда существуют положительные результаты цитологического исследования без доказательства наличия опухоли в МП или когда визуализируются патологические участки простатической части уретры. Если при проведении первичной диагностики биопсия не выполнена, рекомендовано ее выполнение во время повторной резекции.

Рекомендовано брать материал для биопсии простатической части уретры из патологических участков или из преколликкулярной области (в проекции между 5 и 7 ч) с использованием резекционной петли. При первичных неинвазивных опухолях, когда не подозревается стромальная инвазия, рекомендовано применение «холодной» биопсии щипцами.

ТУР МП после выполнения цистоскопии рекомендуется выполнять в определённом порядке: бимануальная пальпация под анестезией; введение

под визуальным контролем резектоскопа; осмотр всей уретры; осмотр всего эпителия, выстилающего МП; биопсия простатической части уретры (если необходимо); «холодная» биопсия (если необходимо); удаление опухоли; бимануальная пальпация после резекции; оформление протокола; оформление бланка-заявки для проведения гистологического исследования [5].

Фотодинамическое исследование: Выполнять флюоресцент-опосредованную биопсию вместо случайных биопсий при подозрении на РМП или наличие опухоли с высоким малигнизующим потенциалом (положительные результаты цитологического исследования, рецидивирующая опухоль с высоким малигнизующим потенциалом в анамнезе), если позволяют технические возможности [2]. 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 в случае carcinoma in situ, чем стандартные манипуляции.

ФДИ рекомендовано пациентам с подозрением на скрытую высококодифференцированную 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 инстилляцию для проведения ФДИ [7].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и МП при первичном обследовании пациентов с гематурией. УЗИ проводят трансабдоминально, трансректально (у женщин трансвагинально), трансуретрально (инвазивный метод обследования, выполняют редко) при наполненном МП. УЗИ 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 ЦИ [8].

При первичной диагностике РМП рекомендуется выполнять **компьютерную томографию (КТ) или экскреторную урографию** только в определённых случаях (опухоль локализуется в области треугольника МП) [3].

При **повторной диагностике** рекомендуется проведение **компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ)**. Исследование наиболее информативно при местнораспространённых опухолях (Т3, Т4), для оценки экстравезикальной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и верхних мочевыводящих путей.

Выполнение **динамической нефросцинтиграфии**. Для оценки паренхиматозно-выделительной функции почек. Это имеет значение для оценки функционального нарушения субренальной обструкции, при проведении химиотерапии, выполнении отведения мочи.

Рекомендуется всем больным **выполнять рентгенографию лёгких**. Для оценки состояния лёгочной ткани. При подозрении на наличие метастатического поражения лёгких выполняют КТ грудной клетки.

Рекомендуется выполнение **сканирования костей скелета** при подозрении на их метастатическое поражение [6].

Лучевая терапия РМП

Воздействию лучевой терапии подлежат переходно-клеточные и плоскоклеточные опухоли.

Не рекомендовано проведение лучевой терапии при поверхностном РМП. Лучевую терапию по радикальной программе применяют при тотальном поражении стенок мочевого пузыря. При МНИРМП дистанционная ЛТ применяют с органосохраняющей целью при быстро рецидивирующих или обширных опухолях, при которых невозможна ТУР; при высоком риске прогрессии. Описаны положительные результаты применения ЛТ у больных с неудачами БЦЖ-терапии. В целом ЛТ при МНИРМП применяют редко, рандомизированных сравнительных исследований с другими методами лечения нет.

Самостоятельная лучевая терапия рекомендована больным с инвазивным переходно-клеточным РМП, которым по местной распространённости процесса, соматическому состоянию или вследствие отказа не выполнялась радикальная цистэктомия. Лучевой терапии могут быть подвергнуты больные с нормальной функцией мочевого пузыря, достаточной ёмкостью мочевого пузыря и при отсутствии инфекции мочевыводящих путей.

Пациентам с небольшими (менее 5 см) солитарными образованиями рекомендовано проведение брахитерапии. Однако в большинстве случаев проводят дистанционную лучевую терапию.

Не рекомендовано давать подведённую суммарную очаговую дозу при лучевой терапии менее 60 Гр, в связи с её малой эффективностью. Лучевая терапия по радикальной программе проводится в режиме фракционирования с РОД 2 Гр, 5 раз в неделю до СОД 60-66 Гр непрерывным курсом. При этом, как правило, вначале в объём облучения включается весь таз (мочевой пузырь и зоны регионального метастазирования) до СОД 44–46 Гр, затем

мочевой пузырь и паравезикальная клетчатка 14-16 Гр (до СОД 60 Гр), затем локально опухоль мочевого пузыря 6 Гр (до СОД 66 Гр). При T2N0M0 в совокупности с G1-2 возможно проведение радиотерапии без включения в объем облучения на 1 этапе регионарных лимфатических узлов. При наличии протонного комплекса целесообразно использовать энергию протонного пучка 70–250 МэВ [4].

Предоперационная лучевая терапия. Суммарная очаговая доза предоперационной лучевой терапии рекомендована в пределах 20 – 45 Гр для снижения степени инвазии опухоли и предотвращения развития местного рецидива после хирургического вмешательства. В ряде проведенных исследований отмечают снижение числа местных рецидивов после проведенной предоперационной терапии, однако в других исследованиях не отмечено её влияния на выживаемость и частоту местного рецидивирования [2].

Послеоперационная лучевая терапия Выполнение послеоперационной лучевой терапии показано при наличии местнораспространённой опухоли (pT3–4) и «положительного хирургического края». Дистанционная радиотерапия проводится на область ложа удаленной опухоли, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально на остаточную опухоль РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 10–16 Гр (СОД за оба этапа составит 60– 66 Гр). При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, на первом этапе лучевой терапии в объем облучения включаются регионарные лимфатические узлы мочевого пузыря, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50 Гр, затем локально, определяемые по данным КТ метастатические лимфатические узлы РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 16 Гр (СОД за оба этапа составит 66 Гр). В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления мочевого пузыря отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Эффективность послеоперационной лучевой терапии не доказана [5].

Иная терапия. Фотодинамическая терапия.

Фотодинамическая терапия рекомендована как вариант второй линии противоопухолевой терапии поверхностного РМП. После внутривенного введения фотосенсибилизатора с помощью лазера проводят обработку слизистой оболочки МП. В ряде работ сообщается об уменьшении количества рецидивов после фотодинамической терапии, в настоящее время идёт отработка схем и накопление материала. Дозы препаратов, сроки и режимы лечения зависят от распространённости опухоли по слизистой оболочке МП, характера фотосенсибилизатора и доз лазерного излучения [3].

Список литературы:

1. Bono A.V., Benvenuti C., Reali L. et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group // Prog. Clin. Biol. Res. — 2010. — Vol. 303. — P. 533.
https://www.researchgate.net/publication/20481243_Adjuvant_chemotherapy_in_advanced_bladder_cancer_Italian_Uro-Oncologic_Cooperative_Group
2. Brennan P., Bogillot O., Cordier S. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int.J. Cancer. — 2011. — Vol. 86. — P. 289.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
3. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. — № 4. — С. 200–201.
https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh016/02.pdf
4. Гладков О. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Носов Д. А., Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака

мочевого пузыря // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO, 2018 (том 8). С. 447–457

<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-32.pdf>

5. Клинические рекомендации ассоциации онкологов России. Рак мочевого пузыря. 2018. С. 6 – 24.

http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-mochevogo-puzyrya_pr2018.pdf

6. Лекции цикла «Онкоурология» / И.Н. Денисов, А.Д. Каприн. — М., 2008

<https://search.rsl.ru/ru/record/01003440243>

7. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., 2001.

<https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/34597>

8. Урология: иллюстрированное руководство. От симптомов к диагнозу и лечению / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева, Н.А. Григорьева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

http://kingmed.info/knigi/Urologia_i_nefrologia/book_4068/Urologiya_Ot_simptomov_k_diagnozu_i_lecheniyu-Glibochko_PV_Alyaev_YuG_Grigoreva_NA-2014-pdf

