

**Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»**



**«Затверджено»**  
на засіданні кафедри онкології  
завідувач кафедри  
д.мед.н., професор Баштан В.П.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

Навчальна дисципліна	Онкологія
Модуль №	I
Змістовний модуль №	1
Тема заняття	<b>ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ОРГАНІВ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ</b>
Курс	IV
Факультет	Стоматологічний

**Полтава - 2018**

## Тема: “ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ОРГАНІВ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ”

### 1. Актуальність теми.

В останні роки захворюваність на рак сечових органів значно зросла. Зріст захворюваності продовжується. В Україні захворюваність на рак сечових органів становить від 2 до 6 % серед усіх злоякісних пухлин. Кількість захворювань серед чоловіків удвічі-утричі вища, ніж у жінок. Найчастіше хворіють люди віком 40-60 років, хоча, як уже зазначалося, хвороба має тенденцію до омолодження.

### 2. Конкретні навчальні цілі заняття.

#### Знати:

- етіологію та патогенез раку сечових органів;
- обов'язкові методи обстеження хворих на рак сечових органів;
- клінічну класифікацію раку сечових органів;
- основні методи лікування хворих на рак сечових органів (хірургічний, комбінований, комплексний);
- групи ризику на рак сечових органів.

#### Вміти:

- визначити стадію розповсюдження пухлинного процесу;
- провести загальне об'єктивне обстеження хворих;
- призначити додаткові методи обстеження у хворих на рак сечових органів;
- виконувати катетеризацію сечового міхура;
- виконувати біопсію периферичних метастатичних лімфатичних вузлів;
- призначити індивідуальне лікування хворих на рак сечових органів в залежності від стадії, загального стану та віку хворого;
- призначити профілактичні засоби по боротьбі з раком сечових органів

### Професійний алгоритм щодо оволодіння навичками та вміннями

#### Завдання:

1. Провести пальпацію периферичних лімфатичних вузлів та оцінити їх стан.  
**Примітка:** звернути увагу на зовнішній вигляд хворого, колір шкіри, товщу підшкірної жирової клітковини.
2. Провести порівняльну пальпацію нирок у хворих в різних позиціях.  
**Примітка:** звернути увагу розміри нирок, їх рухомість, щільність, наявність або відсутність горбистості.
3. Провести бімануальну пальпацію сечового міхура.  
**Примітка:** звернути увагу на наявність або відсутність інфільтрації пара ректальної та паравезикальної клітковини.
4. Провести курацію хворих на рак нирки та сечового міхура.  
**Примітка:** звернути увагу на психоемоційний стан хворого; наявність або відсутність дизурії, гематурії; дотримуватися правил медичної етики та деонтології; скласти план клініко-лабораторного та інструментального дослідження хворого; скласти план комплексного лікування.

### 3. Базові знання, вміння необхідні для вивчення теми.

#### 3.1. Міждисциплінарна інтеграція (базові знання, вміння, навички необхідні для вивчення теми).

Дисципліна	Знати	Вміти
<b>Анатомія</b>	Побудову сечової системи, кровопостачання та лімфообігу.	Пояснити можливість виникнення тих чи інших метастазів.
<b>Пат. анатомія</b>	Морфологічні зміни, які постають при злоякісних та доброякісних новоутвореннях сечової системи	Оцінювати результати цитологічного та гістологічного досліджень біоптатів.
<b>Фізіологія</b>	Принципи функціонування сечової системи. Нормальні значення функціональних проб, радіонуклідного дослідження, показників біохімічних та загальноклінічних аналізів крові й сечі.	Оцінювати результати функціональних проб, радіонуклідного дослідження, показників біохімічних та загальноклінічних аналізів крові й сечі.
<b>Загальна хірургія та урологія</b>	Методи фізикального, лабораторного та інструментального обстежень сечової системи. Принципи хірургічного лікування захворювань сечової системи.	Проводити фізикальне та клінічне обстеження хворих на рак органів сечової системи. Виконувати катетеризацію сечового міхура; біопсію периферичних метастатичних лімфатичних вузлів.

### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття

#### 4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик які повинен знати студент.

##### Термінологія

Українська мова	Російська мова	Латинська мова
Рак нирки	Рак почки	Carcinoma renis
Рак сечового міхура	Рак мочевого пузыря	Carcinoma vesicae urinariae
Цистоскопія	Цистоскопия	Cystoscopy

#### **4.2. Теоретичні питання до заняття**

1. Класифікація РН за стадіями.
2. Клініка і діагностика РН.
3. Лікування РН.
4. Етіологія і патологічна анатомія раку сечоводу
5. Клініка і діагностика раку сечоводу.
6. Лікування раку сечоводу
7. Доброякісні пухлини сечового міхура. Етіологія, епідеміологія і патанатомія раку сечового міхура.
8. Класифікація раку сечового міхура за стадіями.
9. Клініка, діагностика і лікування раку сечового міхура.

#### **4.3. Перелік навчальних практичних завдань які необхідно засвоїти на практичному занятті.**

1. Оволодіти методикою огляду та пальпації периферичних лімфовузлів.
2. Оволодіти методикою пальпації нирки.
3. Оволодіти методикою бімануальної пальпації сечового міхура.
4. Оволодіти методикою пункційної біопсії периферичних лімфовузлів.
5. Ознайомитися з методикою ультразвукового дослідження нирки та сечового міхура.
6. Ознайомитися з методикою перкутанної пункційної біопсії пухлини нирки під контролем сонографа (УЗ) або КТ.
7. Ознайомитися з методикою біопсії пухлини сечового міхура за допомогою операційного цистоскопа.
8. Ознайомитися з методикою рентгенологічного та інструментального дослідження органів сечової системи.
9. Ознайомитися з методикою радіонуклідної діагностики пухлин органів сечової системи та їх метастазів.
10. Скласти плани обстеження та лікування хворих на рак різних органів сечової системи.

### **ЗМІСТ ТЕМИ**

#### **РАК НИРКИ**

##### **Епідеміологія**

Пухлини нирки становлять близько 3% всіх новотворів людини. Пухлини нирки являють собою численну групу як доброякісних, так і злоякісних пухлин різної морфологічної структури. Найбільше часто (85-90% всіх випадків пухлин нирки) зустрічається нирково-клітинний рак (РН), що розвивається з епітелію проксимальних звитих каналців. Серед доброякісних новотворів нирки (6-8%) переважають ангіоміоліпома, аденома й онкоцитوما.

Як ми вже відзначали, число хворих з пухлиною нирки збільшується, і в 40-70% з них захворювання протікає безсимптомно. У середньому захворюваність раком нирки становить 4 на 100 тис. населення. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше жінок. Пік захворюваності в приходить на вік старше 50 років, у той час як у жінок - на 3-ї й 4-ї десятиліття життя.

## Етіологія

Незважаючи на величезну кількість досліджень, присвячених РН, етіологія цієї форми пухлин дотепер не ясна. Однак виділено кілька груп факторів ризику, що сприяють розвитку даного новоутвору.

На сьогоднішній день доведено, що паління тютюну є одним з найбільш значимих факторів ризику розвитку різних злоякісних новоутворів. Ризик появи пухлини нирки в курців обох полових груп зростає на 30% у порівнянні з некурящим населенням.

У більшості досліджень підтверджений несприятливий вплив надмірної маси тіла на ймовірність розвитку рака нирки. Ожиріння приводить до збільшення частоти захворюваності нирково-клітинним раком на 20%.

У декількох епідеміологічних дослідженнях було відзначено збільшення ризику розвитку рака нирки у хворих артеріальною гіпертензією на 20%.

Багато авторів зв'язують появу нирково-клітинного раку з використанням діуретичних препаратів. Ризик розвитку даної патології у хворих, що одержували сечогінні засоби за різними показниками, становить більше 30%. Було встановлено, що препарати, що містять амфетамін, фенацетін збільшують імовірність захворювання пухлиною нирки.

Відзначено підвищений ризик розвитку нирково-клітинного раку при термінальній стадії хронічної ниркової недостатності.

У ряді робіт відзначено збільшення захворюваності нирково-клітинним раком у хворих, що страждають цукровим діабетом. Тісний взаємозв'язок між цукровим діабетом, ожирінням і гіпертензією утрудняє оцінку впливу кожного із цих захворювань на частоту розвитку пухлин нирки.

Достовірного впливу конкретних продуктів харчування на захворюваність нирково-клітинним раком не виявлено. Вживання овочів і фруктів, по даним більшості авторів, сприяє зниженню ризику розвитку рака нирки.

Нирково-клітинний рак не є професійним захворюванням. Однак опубліковані дані про підвищений ризик розвитку даної патології в осіб, зайнятих на ткацькому, гумово-каучуковому, паперовому виробництві, що мають контакт із промисловими барвниками, нафтою і її похідними, промисловими ядохімікатами й солями важких металів.

## Патоморфологія

В основі традиційних класифікацій рака нирки лежать особливості морфології клітки й клітинного ядра. Сучасні класифікації враховують дані морфологічних, цитогенетичних і молекулярних досліджень і виділяють 5 видів РН:

- Світлоклітинний - 60-85%
- Хромофільний (Папілярний) - 7-14%
- Хромофобний - 4-10%
- Онкоцитарний - 2-5%
- Рак збірних проток - 1-2%

Для пухлин нирки різної морфологічної структури характерні певні ознаки, що мають велике практичне значення. Так, одна з головних біологічних особливос-

тей РН полягає в його венотропності, тобто в поширенні у вигляді пухлинного тромбу по інтрааренальних венах в основний стовбур, а потім у нижню порожню вену (іноді аж до правого передсердя).

### Клініка

Симптоми РН надзвичайно різноманітні й діляться на ренальні й екстрааренальні. Ренальні симптоми утворюють класичну тріаду (гематурія, біль, пальпуєме новоутворення в підребер'ї). Однак така клінічна картина характерна для пухлинного процесу, що далеко зайшов, і спостерігається лише в 8% хворих. Сполучення болю й гематурії можливо також при нефролітіазі. Диференційно-діагностичною ознакою при цьому є послідовність розвитку симптомів. Так, для нефролітіазу характерне виникнення ниркової кольки з наступною появою крові в сечі. При пухлині нирки біль виникає на тлі тотальної безболісної макрогематурії внаслідок обтурації сечоводу згустком крові. Проте необхідно відзначити, що біль при РН звичайно має тупий, ниючий характер.

Тотальна безболісна макрогематурія може виникати раптово й так само зникає, припиняється. При цьому в сечі з'являються згустки крові червоподібної форми, які являють собою зліпки сечоводу. З появою крові в сечі показана цистоскопія з метою визначення джерела кровотечі. Виділення крові з устя сечоводу може зорієнтувати лікаря відносно боку ураження.

Утворення, що пальпується в підребер'ї, як правило, свідчить про занедбаність пухлинного процесу. Однак воно може стати і першим симптомом захворювання. При цьому ознаки, характерні для пухлини нирки (щільність, горбистість), виявляються далеко не завжди. При локалізації новоутвору у верхньому сегменті нирки й зсуві її донизу може пальпуватися незмінений нижній сегмент.

При РН в чоловіків можливий розвиток варікоцеле, що обумовлено зтисненням яєчкової вени пухлиною або її перегином внаслідок зсуву нирки донизу. При пухлинній інвазії або тромбозі яєчкової вени варікоцеле спостерігається як в орто-, так й у кліностазі. При перегині яєчкової вени варікоцеле, як правило, зникає в горизонтальному положенні. Поява варікоцеле в зрілому віці, а також розвиток варікоцеле праворуч дозволяють запідозрити пухлину нирки.

Екстрааренальні симптоми пухлини нирки: анорексія й кахексія (які можуть бути не пов'язані з інтоксикацією); лихоманка; гематологічні (включаючи диспротеїнемію) і неврологічні (нейроміопатія) порушення; ендокринопатії; дерматози й ураження суглобів. Поліпшення діагностики зробило екстрааренальні симптоми типовим проявом РН.

З'явилася думка, що РН невеликих розмірів метастазує дуже рідко. Разом з тим в 5% хворих перші прояви захворювання бувають обумовлені метастазами у віддалені органи (кашель, кровохаркання при метастазах у легені; тяжкий головний біль при метастазах у головний мозок; часто рецидивуючі або постійні радикуліти, міжреберні невралгії при метастазах у кості й т.д.). Установити першоджерело пухлини в таких ситуаціях буває надзвичайно важко, тим більше що численні клінічні спостереження показують, що новотвір у нирці може бути дуже невеликих розмірів. Ще раз підкреслюємо: якщо раніше екстрааренальні симптоми розглядали як атипові, то зараз їх вважають характерними проявами пухлини нирки.

## **TNM класифікація РН (2002, 6-е видання)**

### **Т - первинна пухлина.**

ТХ - недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

Т0 - первинна пухлина не визначається.

Т1 - пухлина до 7 см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою.

Т1а - пухлина 4 см або менше.

Т1b - пухлина більше 4 см, але менше 7 см.

Т2 - пухлина більше 7 см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою.

Т3 - пухлина поширюється у великі вени або наднирник або околониркові тканини, але в межах фасції Герота.

Т3а - пухлина поширюється на наднирник або околониркові тканини, але в межах фасції Герота.

Т3b - масивне поширення пухлини в ниркову(і) або порожню вени, нижче діафрагми.

Т3з - масивне поширення пухлини в порожню вену, вище діафрагми.

Т4 - пухлина поширюється за межі фасції Герота.

### **Н - Регіонарні лімфатичні вузли.**

НХ - недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

Н0 - немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Н1 - метастаз в одному лімфатичному вузлі.

Н2 - метастази в декількох лімфатичних вузлах.

### **М - віддалені метастази.**

МХ - віддалені метастази не можуть бути оцінені.

М0 - немає віддалених метастазів.

М1 - віддалені метастаз.

### **Діагностика пухлини нирки**

УЗД, КТ і МРТ дозволяють діагностувати об'ємні утворення нирки більш ніж в 95% випадків, визначати природу захворювання майже в 90% хворих і стадію рака - у 80-85%.

При пухлині нирки найбільш доцільним представляється наступний діагностичний алгоритм: УЗД - у якості скринінгового тесту. Якщо при УЗД-скануванні запідозрене щільне об'ємне утворення нирки, то далі доцільне проведення КТ для підтвердження діагнозу, оцінки місцевої поширеності процесу й стану регіональних лімфатичних вузлів. Найбільш оптимальне проведення мультиспіральної КТ, що дозволяє одержати тривимірне зображення не тільки пухлини, але й судин нирки й чашечно-лоханочної системи. При рідинному компоненті новоутвору більш доцільна МРТ. Досить інформативна вона також для виявлення венозної пухлинної інвазії. Якщо результати УЗД й КТ не дозволяють повністю виключити сумніву в характері новоутвору (щільне або рідинне), варто провести його пункційну біопсію під ультразвуковим контролем. Одночасно з'ясовують стан протилежної нирки, виключають віддалені метастази.

Метод дослідження, що дає основну інформацію, залежить від особливостей

пухлинного процесу, однак вичерпні відомості можна одержати тільки при використанні всього арсеналу діагностичних втручань. Так, найбільше вірогідно визначити стадії T і N дозволяють КТ і МРТ, виявити пухлинну інвазію нижньої порожньої вени - МРТ, каваграфія й УЗД; з найбільшою вірогідністю судити про тромбоз ниркової вени дозволяє селективна ниркова венографія, про тромбоз інтерлобарної вени - селективна ниркова фармакофлебографія й еходоплерографія судин нирок. Головну роль у виявленні віддалених метастазів грають рентгенологічні й радіоізотопні методи. Нерідко доводиться також прибігати до додаткових досліджень - колоноскопії, дуоденографії, ціліакографії та ін.

### **Диференційна діагностика**

У коло диференціальної діагностики при пухлині нирки входять солітарна кіста, полікістоз, гідронефроз, нефроптоз, карбункул нирки, піонефроз, пухлина заочеревинного простору й інші захворювання, при яких нирка збільшується й міняє свою конфігурацію. Диференціальна діагностика РН у деяких ситуаціях вкрай утруднена.

Диференціальна діагностика пухлини й кисти нирки досить проста й здійснюється в переважній більшості випадків за допомогою УЗД. При УЗД розрізняють 3 види об'ємних утворень нирки: щільні, рідинні й змішані. Для щільної пухлини характерна негомогенна структура, що обумовлює появу внутрішнього ехосигнала, для кисти нирки - рівні контури, відсутність внутрішніх ехоструктур, посилення відбитих ультразвукових хвиль на дистальній границі утворення (феномен дорсального посилення). Однак аналогічна картина може спостерігатися при абсцесі, гематомі, аденомі, ліпомі й навіть саркомі, тому не можна судити про морфологічну структуру пухлини на підставі неморфологічних методів. При сумнівах у щільному або рідинному характері утворення проводять його пункцію під ультразвуковим контролем із цитологічним дослідженням отриманої рідини й кістографією. При УЗД в частини хворих усередині рідинного утворення виявляють щільні ехоструктури. Така картина змушує проводити диференціальну діагностику між мультилакунарною кистозною нефромою, кистозним варіантом РН, ехінококозом нирки, а також раком нирки з різко вираженими явищами некрозу й розпаду. При ангіографії найчастіше виявляють безсудинне утворення. При КТ встановлюють так названу невизначену щільність. У ряду хворих остаточний діагноз можна встановити тільки при морфологічному дослідженні виленої нирки.

Двостороннє збільшення нирок у сполученні з їх бугристістю при пальпації повинне наводити на думку про полікістоз. Пухлина полікістозної нирки зустрічається рідко.

Диференціювати пухлину нирки й нефроптоз на підставі лише пальпаторних даних важко. Тому у випадку виявлення при пальпації об'ємного утворення живота або поперекової області необхідно застосувати УЗД і рентгенографію.

Діагноз гідронефрозу встановлюється за допомогою УЗД, при якому видні істончення ниркової паренхіми, якщо немає термінальної стадії гідронефрозу, що можна підтвердити екскреторною урографією. Труднощі диференціальної діагностики пухлини нирки й піонефроза пов'язані з тим, що товщина стінки піонефротичного мішка й включення всередині нього роблять УЗД-зображення нагадуючим картину



пухлини із внутрішнім крововиливом. Це змушує прибігати до КТ і комплексної ангіографії.

В 1-2% хворих важко визначити органну приналежність утворень заочеревинного простору й черевної порожнини (при пухлинах наднирника, нервових гангліїв, хвоста підшлункової залози, новотворах 1-го сегмента печінки, а також при збільшеній селезінці). У таких випадках найбільш інформативні мультіспіральна КТ і селективна ниркова артеріографія.

На частку доброякісних новотворів доводиться близько 6-8% всіх пухлин нирки. Запідозрити доброякісну пухлину можна в 11% хворих з виявленими при УЗД об'ємними утвореннями нирки. Доброякісність новотвору повинна бути підтверджена за допомогою пункційної біопсії.

Дуже важко диференціювати РН й вузлову форму ксантогранульоматозного пієлонефриту. Подібність клінічної картини, щільне утворення в нирці в більшості хворих змушує припускати РН й вживати нефректомію. Запідозрити ксантогранульоматозний пієлонефрит і підтвердити його експрес-біопсією можна в тих випадках, коли щільний новотвір у нирці при вазографії не має судин, а під час операції виявляється перифокальний інфільтративний процес, характерний для ксантогранульоми.

### Лікування

Провідна роль у лікуванні локалізованого РН належить хірургічному методу, звичайно при цьому мають на увазі нефректомію. Найбільш зручними доступами для виконання нефректомії є трансабдомінальний і торакоабдомінальний. При трансабдомінальному доступі частіше роблять серединний, парамедіанний і підреберний розрізи. Ці доступи дозволяють здійснити повноцінну ревізію не тільки нирки, ураженою пухлиною, але й органів черевної порожнини, контралатеральної нирки й наднирника, заочеревинних л/в. При даному доступі забезпечується добрий підхід до ниркових судин, що дозволяє роздільно обробляти спочатку ниркову артерію, а потім і вену. Роздільна мобілізація й перев'язка ниркових судин є необхідним компонентом операції, тому що тільки в цьому випадку можлива повноцінна лімфодісекція. Торакоабдомінальний доступ застосовується рідше, як правило, при великих пухлинах верхнього полюса нирки, а також при операціях, пов'язаних з мобілізацією нижньої порожньої вени для виконання тромбектомії при наддіафрагмальних пухлинних тромбах.

Стандартною операцією при НРК і задовільній функції контралатеральної нирки є **радикальна нефректомія**. Виконується видалення єдиним блоком нирки з навколишньою жировою клітковиною, фасціями й регіонарними л/в. Операція подібного обсягу є радикальною при **I – II стадії захворювання** (пухлина обмежена ниркою, без метастазів у регіонарні л/в). Видалення регіонарних л/в є обов'язковим етапом операції, тому що в 15-30% хворих у макроскопічно інтактних л/в при гістологічному дослідженні знаходять метастази. 5-літня виживаність хворих РН I-II стадії після радикального оперативного лікування становить 60 - 80%.

При пухлині єдиної або єдиної функціонуючої нирки, при двосторонньому ураженні, а також у хворих, у яких функція нирки, що залишається, недостатня для забезпечення нормальної життєдіяльності після операції, **роблять органозберігаючі**

**операції.** Як правило, виконується резекція нирки. При цьому також роблять видалення паранефральної клітковини і регіонару лімфодісекцію. Для рішення питання про можливість виконання подібних операцій необхідно точно знати локалізацію пухлинного вузла, його відношення до судин і збірної системи нирки, варто виключити мультицентричне ураження нирки, що має місце в 10-12% спостережень. Тому до операції необхідно використати весь арсенал наявних у хірурга діагностичних методів для одержання максимальної інформації. Велике значення має інтраопераційне УЗД ураженої нирки. Післяопераційні ускладнення виникають в 8-15% хворих. Віддалені результати резекції нирки цілком задовільні: 5-літня виживаність становить 60-70%, рецидиви раку в резектованій нирці відзначаються в 4% хворих. У деяких випадках доводиться прибїгати до екстракорпорального видалення пухлини з наступною аутотрансплантацією нирки.

Неоднозначно вирішується питання у відношенні **адреналектомії при пухлинній нирки**. Існує кілька точок зору: наднирник необхідно видаляти в єдиному блоці з ураженою ниркою поза залежністю від локалізації пухлини; наднирник варто видаляти при пухлині верхнього полюса нирки; якщо наднирник можна залишити, адреналектомию виконувати не слід. Необхідно відзначити, що ураження наднирника пухлиною зустрічається досить рідко. Адреналектомию можна не виконувати, якщо це не впливає на радикальність операції, тим більше що існує ймовірність метастатичної ураження наднирника на протилежній стороні.

**У хворих РН із регіонарними метастазами (III стадія)** основним методом лікування також є радикальна нефректомія, але прогноз відносно сприятливого результату лікування погіршується. Результати операції залежать від кількості й розмірів метастазів. 5-літня виживаність хворих з вилученими регіонарними метастазами становить 20 - 50%, а при наявності нерезектабельних конгломератів л/в лише одиничні пацієнти живуть довше 5 років. Потрібно прагнути до видалення навіть масивних метастазів, якщо подібне втручання не буде представляти погрози для життя хворого. У хворих з масивними заочеревинними метастазами питання про нефректомію повинно вирішуватися індивідуально. Якщо є гематурія, що загрожує життю хворого, або виражена інтоксикація, обумовлена розпадом нирки, або виражений болючий синдром, виправдано виконання паліативної нефректомії. В інших випадках від її варто втриматися.

Приблизно в 5–10% хворих РН спостерігається **пухлинна інвазія ниркової й нижньої порожньої вени**. Пухлина може проростати стінку судин, але частіше буває фіксована лише в нирковій вені або в місці її впадання в нижню полу вену й поширюється зі струмом крові по просвіту судин у вигляді пухлинного тромбу. Розрізняють поддіафрагмальний і наддіафрагмальний тромбоз. Іноді пухлинні тромби досягають правих відділів серця. При пухлинному тромбозі ниркової й нижньою полої вен необхідно виконувати тромбектомию поряд з радикальною нефректомією. Операція, як правило, не викликає труднощів при поширенні пухлинного тромбу нижче устя печінкових вен. Видалення пухлинних тромбів, що досягають правого передсердя, технічно складне й виконується в умовах штучного кровообігу. Слід зазначити, що пухлинний тромбоз ниркової або нижньої порожньої вени в меншому ступені впливає на віддалені результати лікування, чим наявність метастазів.

**Лікування хворих РН IV стадії** залежить від розмірів первинної пухлини й від локалізації й кількості метастазів. При місцево-поширеному процесі, коли пухлина вростає в печінку, товсту кишку, хвіст підшлункової залози й не виявляються віддалені метастази, тобто коли можлива радикальна комбінована операція, її варто виконати. Надалі доцільно проведення декількох курсів профілактичної імунотерапії.

Хворим, у яких поряд з пухлиною нирки визначаються солітарні метастази (у костях, печінці, легенях, головному мозку), показане оперативне лікування: радикальна нефректомія й видалення метастазу. Залежно від стану пацієнта операція може бути виконана в один або два етапи. Після операції доцільне проведення профілактичного лікування, хоча ряд авторів беруть під сумнів його необхідність. Активний хірургічний підхід дає сприятливі результати. Активний хірургічний підхід може бути застосований й у хворих з декількома метастазами в межах одного органа, наприклад легені. Описано сприятливі результати в ряду пацієнтів після видалення до 5 метастазів з легенів з наступною імунотерапією. Активна хірургічна тактика повинна застосовуватися відносно хворих, у яких одиночні метастази діагностуються через деякий час після нефректомії. Відомі спостереження, коли метастази в різні органи й л/в розвивалися з інтервалами в 1-2 роки й більше. Оперативне видалення їх дозволяло підтримувати життя пацієнтів протягом тривалого часу.

**Активна хірургічна тактика у відношенні хворих РН** обумовлена низькою ефективністю консервативних методів лікування. Ефективність хіміотерапії РН низка, і частота регресії пухлини, як правило, не перевищує 10-15%. Причому повна регресія пухлини спостерігається надзвичайно рідко. Настільки ж малоефективне й гормональне лікування.

Певні успіхи в **консервативному лікуванні метастазів РН** пов'язані із застосуванням імунотерапії. Мова йде в першу чергу про використання інтерлейкіна-2 (МУЛ-2) і  $\alpha$ -інтерферону. 3-літня виживаність хворих метастатичним РН, що одержували лікування, засноване на використанні МУЛ-2, становить близько 30%. Кращі результати отримані при застосуванні сполучень МУЛ-2 й інтерферону, а також їхньої комбінації з хіміопрепаратами, зокрема з 5-фторурацилом. Як правило, краще піддаються імунотерапії легеневі метастази розміром до 2 см. Ефективність терапії при метастазах інших локалізацій знижується.

### **Променева терапія**

Незважаючи на те, що РН резистентний до променевого впливу, при кісткових метастазах променева терапія використовується з паліативною метою - для зменшення болів і запобігання подальшої прогресії, у такий спосіб поліпшуючи якість життя. Променева терапія при РН застосовується не тільки для зменшення болючого синдрому, але й для стабілізації й запобігання патологічних переломів, основою чого є ремінералізація кісткової тканини. Для досягнення рекальцифікації показане використання більш тривалих курсів з дрібним фракціонуванням і високими дозами. Spiro & Springfield (2000) при солітарних метастазах і неможливості оперативного лікування пропонують проводити променеву терапію в дозі 60-66 Гр і разовою дозою 2 Гр 5 днів у тиждень. Вибір схеми залежить від очікуваної тривалості життя

пацієнта й локалізації ураження.

### **Метастатичне ураження кістяка**

При метастатичному ураженні костей кістяка можливе призначення бісфосфонатів. Одним з найбільш ефективних препаратів у комплексній терапії хворих з метастатичним ураженням костей є **Зомета** (Золедронова кислота). Призначається в/в капельно 4 мг 1 раз в 3-4 тижні, до 10 ін'єкцій (під контролем кальцію й креатініну). Застосування **Зомети** в комплексі із протипухлинною терапією дозволяє стабілізувати стан кісткової системи, у короткий термін домогтися зменшення болючого синдрому, поліпшення загального стану, знизити гіперкальціємію й, як результат, забезпечити більш високий рівень якості життя онкологічних хворих.

### **Прогноз**

При пухлині нирки прогноз залежить насамперед від стадії процесу. Найгірші віддалені результати лікування зареєстровані у хворих із проростанням ниркової венни й метастазами. Особливо несприятливий прогноз у неоперованих хворих. По міру росту первинної пухлини або поширенню метастазів стан їх неухильно погіршується: наростає загальна слабкість, виснаження, у багатьох випадках відзначаються лихоманка, гематурія, сильні болі. Хворі гинуть від важкої інтоксикації, кахексії, анемії. Важливим прогностичним фактором є вік хворих, серед хворих молодше 40 років відзначена менша виживаність, чим серед більш літніх. Деякі клінічні симптоми пухлини нирки (лихоманка, варіоцеле) також є поганими прогностичними ознаками. Виживаність:

I стадія. 5-літня - 67%, 10-літня - 49%.

II стадія. 5-літня - 59%, 10-літня - 34%.

III стадія. 5-літня - 30%, 10-літня - 19%.

IV стадія. 5-літня - 7%, 10-літня - 2%.

### **Профілактика**

Профілактиці раку нирки може сприяти боротьба з палінням. Рання діагностика залежить від регулярності диспансеризацій і своєчасного звертання до лікаря із приводу гематурії й інших перерахованих симптомів.

## ПУХЛИНИ ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Пухлини верхніх сечових шляхів (ВСШ) почали вивчати із середини ХІХ в. Перший опис первинного раку сечоводу належить французькому патологоанатомові Р. Rayet (1841). Однак тільки в 1902 р. J. Albarran уперше діагностував пухлину сечоводу до операції. Поліпшення діагностики пухлин ВСШ супроводжувалося розробкою тактики лікування. З початку ХХ ст. при злоякісних пухлинах ВСШ стали робити нефроуретеректомію. Однак результати операції не були успішними, і тільки в 1914 р. описаний перший випадок виживання після нефроуретеректомії із приводу раку сечоводу.

### Епідеміологія

Первинні пухлини ВСШ відносно рідкі й становлять близько 3% всіх онкоурологічних захворювань. Більшість (до 80%) новотворів ВСШ виявляють у хворих у віці від 40 до 70 років.

Пухлини ниркової лоханки становлять 7–10% всіх пухлин нирки. Частота виникнення первинної пухлини ниркової лоханки становить 1,4 на 100 тис. чоловіків й 0,6 на 100 тис. жінок на рік. Первинні пухлини сечоводу зустрічаються рідше й становлять приблизно 1% всіх пухлин нирок і ВСШ.

Пухлини сечоводу переважно розвиваються в його дистальному відділі. Така локалізація спостерігається в 68% випадків, в 20,3% - в середній, в 9,4% - верхній, а в 2,3% уражується весь сечовід. Пухлини ВСШ із однаковою частотою виявляють праворуч і ліворуч.

Наявність пухлини ВСШ значно збільшує ризик розвитку новотвору сечового міхура. Установлено, що перехідно-клітинний рак сечового міхура розвивається в 30-50% хворих раком сечоводу. Значно вище (до 75%) частота наступного виявлення рака сечового міхура при мультифокальному ураженні ВСШ, в 70% випадків пухлини сечового міхура розвиваються в перші два роки після виникнення новотвору ВСШ.

### Етіологія

Уротелій досить чутливий до різних хімічних канцерогенів, що перебувають в сечі. Для виникнення пухлини, крім канцерогенів, також необхідні так називані проканцерогени або ініціатори онкогенеза. Останні викликають гіперплазію уротелія, що збільшує його чутливість до хімічних канцерогенів. Важливу роль у розвитку перехідно-клітинного раку відводять тривалості контакту канцерогенів і кліток уротелія. Роль застою сечі у виникненні ВСШ підтверджується надзвичайно високою (до 30%) частотою розвитку пухлин у дивертикулах сечоводів.

Значне число хімічних речовин – канцерогени для уротелія: бензидін, β-нафтиламін, амінобифеніл, нітробифеніл, діамінобифеніл та ін. Встановлено зв'язок між кількістю споживаного з водою миш'яку й захворюваністю перехідно-клітинним раком ВСШ. Наявність хімічних канцерогенів пояснює також більшу частоту перехідно-клітинного раку ВСШ у міських жителів у порівнянні із сільськими.

Багато дослідників вважають важливим фактором розвитку пухлин ВСШ паління. Близько 77% хворих, що спостерігалися ними з новотворами ВСШ курили. Ризик виникнення пухлин ВСШ перебуває в прямій залежності від числа викурених

за день сигарет і тривалості паління. Думають, що в курців у сечі підвищується концентрація проміжних продуктів метаболізму триптофану, які є сильними канцерогенами.

Установлено, що тривале знаходження конкрементів у нирковій лоханці, що виступають як про-канцерогени й викликають гіперплазію уротелія, приводить до збільшення ризику розвитку плоскоклітинного рака ниркової лоханки. Із цим пов'язані до 60% випадків плоскоклітинного рака ВСШ. Ризик розвитку пухлини більш ніж у два рази зростає при інфекції ВСШ.

Частота пухлин ВСШ підвищується при деяких захворюваннях. Зокрема, балканська ендемічна нефропатія підвищує ризик розвитку новотворів сечоводу й ниркової лоханки в 100 разів.

У хворих з артеріальною гіпертензією частота розвитку пухлин ВСШ збільшена. При цьому ризик виникнення новотворів підвищується у два рази при лікуванні таких хворих діуретиками. Вказують також на незначне зростання ризику розвитку перехідно-клітинного раку ВСШ при обтяженій спадковості по цьому захворюванню.

### **Класифікація**

При злоякісних пухлинах ВСШ часто виявляють кілька вогнищ малігнізації уротелія, тому клінічно й прогностично важливо виділити одиничні й множинні (мультифокальні) новотвори. Останні складають приблизно 20% випадків первинного раку ВСШ.

Пухлини ВСШ можуть походити з епітеліальної й мезенхімальної тканин. Частота останніх украй низька й становить менш 1% всіх випадків первинних пухлин ниркової лоханки й сечоводу. Первинні пухлини ВСШ, таким чином, у переважній більшості випадків походять із уротелія.

Більшість новотворів ниркової лоханки й сечоводу представлено перехідно-клітинним раком. Його частоту оцінюють в 92-99% всіх пухлин ВСШ. Частота плоскоклітинного раку становить 1-8%. Пухлини такої гістологічної будови частіше виявляють у нирковій лоханці. Аденокарциноми ВСШ зустрічаються винятково рідко.

### **Класифікація TNM (2002 р., 6-і видання)**

#### **Т - первинна пухлина.**

Tx - недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

Ta - папілярна неінвазивна карцинома.

Tis - преінвазивна карцинома (carcinoma in situ);

T1 - пухлина поширюється на субепітеліальну сполучну тканину;

T2 - пухлина поширюється на м'язовий шар;

T3 - ниркова лоханка: пухлина поширюється на околороханочну жирову клітковину або паренхіму нирки; сечовід: пухлина поширюється на білясечовідну жирову клітковину;

T4 - пухлина поширюється на прилягаючі органи або, вражає нирку чи жирову капсулу нирки.

### **N - регіонарні лімфатичні вузли.**

Регіонарними лімфатичними вузлами для лоханки правої нирки й правого сечоводу є лімфовузли воріт нирки, а також лімфатичні вузли, розташовані навколо нижньої порожньої вени від діафрагми до злиття загальних підвздошних вен, підвздошні (загальні, зовнішні, внутрішні) і внутрішні лімфовузли на боці ураження. Для лоханки лівої нирки й лівого сечоводу регіонарними лімфовузлами вважаються лімфовузли воріт нирки, а також лімфатичні вузли, розташовані навколо аорти від діафрагми до біфуркації, підвздошні (загальні, зовнішні, внутрішні) і внутрішні на боці ураження.

Nx - недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів.

N0 - немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

N1 - метастаз до 2 см у найбільшому вимірі в одному лімфатичному вузлі.

N2 - метастаз від 2 до 5 см у найбільшому вимірі в одному лімфатичному вузлі або множинні метастази до 5 см у діаметрі.

N3 - метастаз у лімфатичному вузлі більше 5 см у найбільшому вимірі.

### **M - віддалені метастази.**

Mx - недостатньо даних для оцінки віддаленого метастазування.

M0 - немає ознак віддалених метастазів.

M1 - одиночні або множинні віддалені метастази.

### **Групування за стадіями**

0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Будь-яке T	N1-3	M0
	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

### **Клініка**

Найбільш частим симптомом пухлин ниркової лоханки й сечоводу є гематурія. Вона присутня в 70-95% хворих. Макрогематурія в 65-70% хворих є першим симптомом пухлини у ВСШ й у більшості випадків служить причиною звертання до лікаря. Проміжок часу з моменту появи гематурії до встановлення діагнозу пухлини ВСШ становить у середньому 1 рік.

Іншим частим симптомом пухлин ВСШ є болі в поперековій області. Вони відзначені в 20-50% хворих і пов'язані з obturaцією сечоводу або мисково-сечовідного сегмента пухлиною.

Значно рідше пухлини ВСШ проявляються дизурією (5-10%) і загальними симптомами (5-15%), такими як схуднення, зниження апетиту й субфебрилітет.

На пізніх стадіях захворювання в 10-20% випадків можна пропальпувати у животі об'ємне утворення, що представляє собою або значних розмірів пухлину, або

гідронефротично змінено нирку, в 13% хворих з новотворами ВСШ відсутні які-небудь клінічні симптоми хвороби.

### Діагностика

У комплекс діагностичних досліджень для виявлення пухлин ВСШ входять фізикальне обстеження хворого, цитологічне дослідження сечі, екскреторна урографія, ретроградна уретеропієлографія, цистоскопія, уретеропієлоскопія, комп'ютерна томографія й, при необхідності, ниркова артеріографія.

При фізикальному дослідженні хворих з пухлинами ВСШ іноді вдається пропальпувати об'ємне утворення в животі.

Цитологічне дослідження сечі (ЦДС) дозволяє виявити атипові пухлинні клітки. При ЦДС частота помилкових-негативних результатів досягає 65% й особливо велика (96%) при стадії T1. Діагностична цінність ЦДС підвищується при зборі сечі шляхом катетеризації сечоводу.

Екскреторна урографія є важливим і початковим методом обстеження хворих з підозрою на пухлину ВСШ. Особливо висока цінність екскреторної урографії при пухлинах ниркової лоханки, оскільки майже у всіх таких хворих на урограмах виявляються ті або інші порушення. Найбільш частою рентгенологічною ознакою при цьому є дефект наповнення, виявлений в 50-75% випадків. Рідше спостерігається гідронефроз через обструкцію сечоводно-лоханочного сегменту й «німа» нирка. При новотворах сечоводу екскреторна урографія менш інформативна.

Іншим важливим рентгенологічним методом дослідження є ретроградна уретеропієлографія. Характерними ознаками пухлини сечоводу є дефект наповнення сечоводу з характерним контуром його нижнього краю у вигляді келиха й локальне розширення сечоводу дистальніше дефекту наповнення. Під час підготовки до ретроградної уретеропієлографії при катетеризації сечоводу можна виявити два досить специфічних для пухлини сечоводу симптому. Перший з них полягає у виділенні сечі з домішкою крові до й під час проходження перешкоди в сечоводі й припинення гематурії після його подолання (симптом Шевасю). Іншою ознакою пухлини сечоводу є вигин сечовідного катетера в розширеному просторі дистальніше пухлини сечоводу (симптом Бергмана).

Цистоскопія дозволяє виявити пролабуючу з устя сечоводу пухлину, стан слизуватої оболонки навколо його устя, а також виявити виділення крові з устя сечоводу.

Уретеропієлоскопію використовують для діагностики новотворів ниркової лоханки й сечоводу останні 15-20 років. Крім візуальної оцінки стінки сечоводу й ниркової лоханки під час уретеропієлоскопії можна зробити біопсію підозрілих ділянок для проведення морфологічного дослідження, а в деяких випадках – виконати операцію. Діагностична уретеропієлоскопія не підвищує ризик дисемінації пухлинних кліток і не робить негативного впливу на виживаність пацієнтів з перехідно-клітинним раком ВСШ.

Комп'ютерна томографія широко застосовується в діагностиці пухлин ВСШ і дозволяє виявити проростання перехідно-клітинного раку в ниркову паренхіму, поширення пухлини за межі нирки в сусідні тканини, ураження лімфатичних вузлів і наявність віддалених метастазів.



Ультразвукове дослідження дозволяє виявити інфільтрацію перехідно-клітинного раку в ниркову паренхіму, що проявляється утвореннями зі зниженої ехогенності. УЗД відіграє важливу роль у диференціальній діагностиці новотворів ниркової лоханки й рентгенонегативних каменів нирки.

Ниркова артеріографія може виявитися корисною при проведенні диференціальної діагностики нирково-клітинного й перехідно-клітинного раку, що проростає в ниркову паренхіму. Інфільтруючі пухлини, що виходять із ниркової лоханки, на артеріограмах гіповаскулярні.

Для виявлення віддалених метастазів використовують рентгенографію грудної клітки, сцинтиграфію костей, УЗД печінки.

### **Лікування**

Основним методом лікування пухлин ВСШ є оперативний. Крім хірургічного лікування застосовують хімію- і радіотерапію, однак чутливість пухлинних кліток до них мала.

Вибір тактики лікування новотворів ВСШ залежить від стадії захворювання, ступеня диференціювання пухлинних кліток, локалізації новотворів, множинності ураження, стану протилежної нирки, а також від наявності у хворого протипоказань до оперативного лікування.

Стандартними й загальновизнаними методами лікування хворих з локалізованим перехідно-клітинним раком ниркової лоханки й сечоводу є нефроуретеректомія з резекцією сечового міхура й, у деяких випадках, сегментарна резекція сечоводу.

Нефроуретеректомія з резекцією сечового міхура показана при локалізованих злоякісних пухлинах ниркової лоханки й сечоводу (крім дистального відділу) при збереженій функції протилежної нирки. Вибір цієї операції заснований на високому ризику поширення пухлини по сечоводу дистальніше первинного вогнища й рідкому розвитку пухлин ВСШ із протилежної сторони. Тривалий час нефроуретеректомію з резекцією сечового міхура виконували через два розрізи: перший – у підвздошної області для резекції сечового міхура навколо устя відповідного сечоводу; другий – у поперековій області (люмботомія) для виконання нефроуретеректомії. Вважали, що при цьому знижується ризик імплантаційного метастазування. Однак у цей час у більшості випадків нефроуретеректомію й резекцію сечового міхура виконують із одного розрізу, оскільки такий доступ насправді не підвищує ризик розвитку рецидивів і не погіршує виживаність хворих.

Іншим напрямком є виконання лапароскопічної нефроуретеректомії з передньою резекцією сечового міхура із трансуретрального доступу. Деякі автори вважають лапароскопічну нефроуретеректомію методом вибору при мінімально інвазивному перехідно-клітинному раку ВСШ. Також рекомендують лапароскопічну нефроуретеректомію хворим із супутніми соматичними захворюваннями, тому що вона, на думку авторів, краще переноситься хворими.

Сегментарна резекція сечоводу виконується при високо (G1) і помірно диференційованих (G2) поверхневих (неінвазивних) пухлинах дистальної треті сечоводу при відсутності проксимального ураження. Така операція можлива через виняткову рідкість поширення пухлинних кліток проксимальніше первинного вогнища. Трьох- і десятилітня виживаність після сегментарної резекції дистального сечоводу із при-

воду поверхневого високо або помірно диференційованого перехідно-клітинного раку не відрізнялися від такої після нефроуретеректомії. Після проведення сегментарної резекції сечоводу необхідно забезпечити пасаж сечі шляхом виконання уретеронеоцистоанастомоза.

При низькодиференційованих й інвазивних пухлинах дистальної третини сечоводу методом вибору є нефроуретеректомія з резекцією сечового міхура.

Зараз вивчають можливості ендоскопічних методів лікування пухлин ВСШ. У цей час мало даних щодо віддалених результатів і виживаності після цих операцій, тому ендоскопічні методи передчасно розглядати в якості стандартних для лікування новотворів ВСШ. Ендоскопічні оперативні методи лікування включають уретеропієлоскопічну й перкутанну електрорезекцію, електрокоагуляцію й лазерну коагуляцію пухлини. Ці оперативні втручання повинні застосовуватися тільки у випадках поверхневого високодиференційованого локального перехідно-клітинного раку ВСШ.

У післяопераційному періоді можливе проведення ад'ювантної терапії, основними напрямками якої є системна хіміотерапія, радіотерапія й топічна хіміо- та імунотерапія. При поширенні перехідно-клітинного раку ВСШ на лімфатичні вузли ефективність лікування залишається низькою. Злоякісні новотвори ВСШ відрізняються високим рівнем метастазування. Досить висока частота рецидивів раку ВСШ. Вона оцінюється в 12-18%. Прогноз для хворих з метастатичним або рецидивним перехідно-клітинним раком ниркової лоханки й сечоводу, як правило, поганий.

Режими хіміотерапії, відносно ефективні при лікуванні метастатичного раку сечового міхура, можуть застосовуватися й при перехідно-клітинному раку ВСШ. Необхідно призначати одночасно кілька хіміопрепаратів. Найпоширенішим у цей час можна вважати режим хіміотерапії M-VAC (метотрексат, вінбластин, доксорубіцин, цисплатин). Іншими хіміотерапевтичними препаратами, використовуваними при метастатичному перехідно-клітинному раку, є іфосфамід, галіум-нітрат, гемцитабін.

Проведення агресивної хіміотерапії при метастатичному й рецидивному перехідно-клітинному раку ВСШ може супроводжуватися вираженими побічними ефектами. Найчастіше відзначаються нудота або блювота, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія.

Новим напрямком у лікуванні є застосування топічної (внутрилоханочної й внутрісечовідної) цитотоксичної терапії й імунотерапії. Описано досвід застосування цитотоксичних засобів (мітоміцин, доксорубіцин) та імунотропних препаратів (вакцина БЦЖ, інтерферон), при перехідно-клітинному раку сечового міхура, для місцевого лікування поверхневих пухлин ВСШ у якості ад'ювантної терапії після ендоскопічних органозберігаючих операцій. У просвіт лоханки й сечоводу препарати доставляються відповідно через нефростому й сечовідний катетер. Віддалені результати вивчені недостатньо. Лікування застосовувалося, головним чином, у хворих із протипоказаннями до радикальної операції (єдина нирка, білатеральні ураження, хронічна ниркова недостатність).

## **Прогноз**

Перехідно-клітинний рак ниркової лоханки й сечоводу добре лікується у 90%

пацієнтів, якщо він поверхневий й обмежений нирковою лоханкою й сечоводом. Інвазивні пухлини, але також обмежені нирковою лоханкою й сечоводом, мають позитивний результат в 10-15% випадків. Пухлини, що проростають у сусідні тканини, а також метастазуючі у віддалені органи, залишаються практично невиліковними. У цей час триває пошук нових можливостей для точного прогнозування й лікування хворих.

### **Профілактика**

Профілактиці раку ВСШ може сприяти боротьба з палінням. Рання діагностика залежить від регулярності диспансеризацій і своєчасного звертання до лікаря із приводу гематурії й інших перерахованих симптомів.

## **РАК СЕЧОВОГО МІХУРА**

### **Епідеміологія**

У структурі онкологічних захворювань рак сечового міхура займає 8-е місце серед чоловіків й 18-е серед жінок. Відзначається збереження тенденції до постійного збільшення числа захворюлих. З 1993 по 2007 р. абсолютний приріст захворюваності раком сечового міхура склав 25%.

### **Етіологія**

Етіологія рака сечового міхура невідома. Однак виявлений ряд факторів, що сприяють розвитку даного захворювання. Вірогідно частіше рак сечового міхура вражає чоловіків. Найбільш характерний розвиток пухлини у віці старше 60 років. Доведено значне збільшення ризику появи раку сечового міхура в осіб, тривалий час контактуючих із вторинними ароматичними амінами, поліциклічними ароматичними вуглеводнями. Установлено, що курці хворіють на рак сечового міхура в 2-3 рази частіше, ніж некурящі. Шистосоматоз приводить до значного збільшення захворюваності раком сечового міхура. Крім того, ряд авторів відзначає кореляцію між імовірністю занедужати раком сечового міхура й наявністю інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, а також уростаза. Установлено, що застосування фенацетинутримуючих анальгетиків і циклофосфаміда приводять до зростання ризику виникнення пухлини. Відзначено збільшення захворюваності раком сечового міхура в популяції, підданій впливу іонізуючого опромінення. Ризик розвитку даного новоутвору знижений в осіб, що використовують при готуванні їжі рослинні масла й маргарин, що містять поліненасичені жирні кислоти, а також споживаючі велика кількість бета-каротину, калію, вітаміну С.

Рак сечового міхура є генетично детермінованим процесом, пов'язаним з ланцюгом хромосомних змін. Однак у цей час не виявлено високоспецифічних мутацій, що викликають розвиток саме даного виду пухлини. У канцерогенезі раку сечового міхура важливу роль грає делеція ділянки короткого плеча 17-й хромосоми (p11-13), що включає ген пухлинної супресії *p53*. Описана також ампліфікація *c-erbB-2* онкогена.

## **Класифікація**

Більше 90% пухлин сечового міхура представлені перехідно-клітинним раком. Останні 10% становлять плоскоклітинний рак й аденокарцинома.

### **Класифікація TNM (2002 р., 6-е видання).**

#### **T - первинна пухлина.**

TX - недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T0 - ознаки первинної пухлини відсутні.

Ta - неінвазивна папілярна карцинома.

Tis - преінвазивна карцинома: carcinoma in situ ("плоска пухлина").

T1 - пухлина поширюється на субепітеліальну сполучну тканину.

T2 - пухлина поширюється на м'язи.

T2a - пухлина поширюється на поверхневий м'яз (внутрішня половина).

T2b - пухлина поширюється на глибокий м'яз (зовнішня половина).

T3 - пухлина поширюється на околomіхурові тканини:

T3a - мікроскопічно;

T3b - макроскопічно.

T4 - пухлина поширюється на інші навколишні органи: передміхурову залозу, піхву, матку, стінку таза, черевну стінку.

T4a - пухлина поширюється на простату, матку або піхву.

T4b - пухлина поширюється на стінки таза або черевну стінку.

#### **N - регіонарні лімфовузли.**

Регіонарими для сечового міхура є лімфовузли малого таза нижче біфуркації загальних підвздошних судин.

NX - визначити стан лімфатичних вузлів не представляється можливим.

N0 - метастази в регіонарних вузлах не визначаються.

N1 - метастаз в одиничному лімфатичному вузлі, максимальний розмір якого не більше 2 см.

N2 - метастази в окремих лімфатичних вузлах розмірами більше 2 см, але менше 5 см або множинні метастази в лімфовузлах розмірами не більше 5 см.

N3 - метастаз у лімфовузол розміром більше 5 см у найбільшому вимірі.

#### **M - віддалені метастази.**

MX - визначити наявність віддалених метастазів не представляється можливим.

M0 - ознаки віддалених метастазів відсутні.

M1 - є віддалені метастази.

### Групування за стадіями

Стадія 0a	Ta	N0	M0
Стадія 0is	Tis		
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2a T2b	N0	M0
Стадія III	T3a-b T4a	N0 N0	M0 M0
Стадія IV	T4b будь-яка T будь-яка T	N0 N1,2,3 будь-яка N	M0 M0 M1

### Клініка

Одним з перших ознак раку сечового міхура є гематурія, частіше тотальна. Однак при локалізації пухлини в області шийки можлива наявність домішки крові тільки в термінальній порції сечі. Згортання крові в порожнині сечового міхура може привести до розвитку тампонади й гострої затримки сечі.

Іншим розповсюдженим симптомом захворювання є дизурія, що обумовлена інфікуванням і порушенням відтоку сечі. Дизурічні явища дуже характерні для *carcinoma in situ*. Часте хворобливе сечовипускання при відсутності ознак бактеріального росту в сечі повинне насторожувати у відношенні *carcinoma in situ*.

Біль над лоном може бути обумовлена інфекційними ускладненнями, хронічною затримкою сечі, а на пізніх стадіях захворювання - інфільтрацією стінки сечового міхура пухлиною. При подальшому росту новоутвору з'являються болі в області промежини, хрестця.

Зтиснення усть сечоводів пухлиною приводить до порушення відтоку сечі з верхніх сечовивідних шляхів, наслідком чого є їхня дилатація, уростаз, розвиток пієлонефриту, хронічної ниркової недостатності. Повна обструкція усть сечоводів приводить до анурії.

Метастатичне ураження лімфатичних вузлів таза, як правило, викликає появу клінічних симптомів при великих розмірах пухлинного конгломерату. Відзначається поява набряків нижніх кінцівок.

### Діагностика

Для виявлення й адекватного стадіювання раку сечового міхура необхідне застосування комплексного обстеження, що включає фізикальні, інструментальні й лабораторні методи. Провідну роль у діагностиці пухлин сечового міхура займає цистоскопія, що дозволяє оцінити кількість, локалізацію, розміри, характер росту новоутворів.

Для підтвердження діагнозу використається цитологічне дослідження сечі, що дозволяє виявити клітки раку у хворих з низькодиференційованими пухлинами або *carcinoma in situ* сечового міхура. Однак при високодиференційованому раці результати цитологічного дослідження бувають негативними в 25-70% випадків. Чутливість методу становить у середньому 40%.

Крім цитологічного дослідження сечі, у цей час застосовуються ряд лабораторних тестів, що дозволяють запідозрити рак сечового міхура на підставі виявлення в сечі ряду речовин: тест на наявність специфічного антигену ВТА (bladder tumor antigen) - чутливість методу 67%, ВТА TRAK тест (чутливість методу 72%), тест на ядерний матриксний протеїн (NMP-22) (чутливість методу 53%), визначення теломерази, хеміломінісценції гемоглобіну (чутливість методу 67%). Більшість зазначених тестів розроблені недавно й ще не знайшли широкого застосування в клінічній практиці.

Необхідність виконання внутрішньовенної урографії зі спадною цистографією останнім часом дискутується у зв'язку з низькою діагностичною цінністю при оцінці новотворів сечового міхура.

Комп'ютерна томографія повинна входити в алгоритм обстеження хворих інфільтративним раком з метою оцінки глибини інвазії пухлини й виявлення метастазів у тазові й заочеревинні лімфовузли. Чутливість методу становить 83%, специфічність - 82%. Магнітно-резонансна томографія дозволяє одержувати зображення сечового міхура, а також простати, насінних пухирців, тазових лімфовузлів у декількох проекціях, що полегшує інтерпретацію результатів дослідження. Чутливість методу становить 73%, специфічність - 84%.

Крім цього, всім хворим раком сечового міхура необхідне виконання УЗД органів черевної порожнини й заочеревинного простору, а також рентгенографію органів грудної клітки з метою визначення ступеня поширеності пухлинного процесу.

### **Лікування**

Для вибору методу лікування й складання прогнозу пухлин сечового міхура підрозділяють на поверхневі ( $T_{is}$ - $T_{a1}$ ) і інвазивні ( $T_2$ - $T_3$ - $T_4$ ). Крім того, істотний вплив на лікувальну тактику несе виділення в групі поверхневих пухлин  $T_{is}$ . *Carcinoma in situ* (CIS) є інтраепітеліальною пухлиною, для кліток якої характерна відсутність здатності до адгезії. Втрата міжклітинних зв'язків є причиною агресивного клінічного плину даної пухлини, що характеризується вкрай високим ризиком прогресії з розвитком інвазії стінки сечового міхура й дисемінацією пухлинного процесу.

### **Лікування раку сечового міхура $T_a$ й $T_1$ стадій**

Оптимальним методом лікування поверхневого раку  $T_a$  і  $T_1$  стадій є ТУР (трансуретральна резекція) сечового міхура. При цьому виконується послідовна резекція екзофітного компонента, а потім ніжки й підстави пухлини за допомогою петлі резектоскопа. ТУР необхідно виконувати таким чином, щоб максимально зберегти архітекtonіку стінки органа й співвідношення пухлини з усіма її шарами. Всі вилучені тканини направляються на гістологічне дослідження. З метою правильного встановлення стадії Т необхідно роздільне вивчення екзофітного компоненту і підстави пухлини.

Відкрита резекція сечового міхура при поверхневому раку в цей час застосовується рідко, при наявності пухлини, видалення якої за допомогою ТУР сполучено з високим ризиком кровотечі або перфорації. До даної групи новотворів належать великі пухлини верхівки сечового міхура.

Найбільш важливим прогностичним значенням для появи інфільтративного

росту є ступінь анаплазії й стадія Т пухлини. Ґрунтуючись на даних прогностичних факторах, всі поверхневі пухлини сечового міхура можуть бути розділені на наступні групи ризику:

- група низького ризику: одиничні пухлини  $T_{a1}$  менш 3 см у діаметрі;
- група високого ризику:  $T_1G_3$ , множинні або часто рецидивуючі пухлини,  $T_{is}$ ;
- група помірного ризику: інші поверхневі пухлини  $T_{a-1}, G_{1-2}$ , множинні пухлини більше 3 см у діаметрі.

У всіх випадках безпосередньо після ТУР сечового міхура показане внутріміхурове введення хіміопрепарату. Це дозволяє знизити ризик розвитку рецидиву на 50%.

Пацієнтам групи низького ризику додаткове лікування не показане.

Хворим, що відносяться до груп помірного й високого ризику розвитку рецидиву, потрібне проведення 4-8-тижневого курсу внутріміхурової БЦЖ- або хіміотерапії. Ад'ювантна внутріміхурова БЦЖ-терапія, уперше запропонована Morales в 1976 р., має високу ефективність при поверхневих пухлинах сечового міхура з високим ризиком розвитку рецидиву і є методом вибору при проведенні ад'ювантного лікування даної категорії хворих.

Препаратом вибору для проведення інтравезикальної хіміотерапії є мітоміцин С. У більшості випадків внутріміхурово вводиться від 20 мг до 40 мг мітоміцину С, розведеного 20-40 мл дистильованої води. Рання профілактична інтравезикальна терапія мітоміцином С дозволяє знизити ризик рецидивів поверхневого раку сечового міхура на 15%.

Крім того, з метою профілактики рецидивів рака сечового міхура можливе застосування Тіотефу і доксорубіцину, що значно уступають мітоміцину С і вакцині БЦЖ по ефективності.

### **Лікування *carcinoma in situ* сечового міхура**

Стандартним лікуванням раку сечового міхура *in situ* є проведення 6 щотижневих внутріміхурових інстиляцій вакцини БЦЖ. Повна ремісія відзначається в 70% випадків. При збереженні позитивних результатів цитологічного дослідження сечі й гістологічного дослідження біоптата слизуватої показане проведення додаткового курсу внутриміхурової БЦЖ-терапії. Застосування 2-го курсу імунотерапії дозволяє домогтися повного ефекту ще в 15% хворих.

### **Лікування раку сечового міхура $T_1G_3$**

Рак сечового міхура  $T_1G_3$  має високу схильність до прогресування. У зв'язку із цим багато дослідників пропонують виконувати пацієнтам даної групи цистектомію. Однак проведення внутриміхурової БЦЖ- або хіміотерапії дозволяє зберегти сечовий міхур 50% хворим раком сечового міхура  $T_1G_3$ .

### **Лікування інвазивного раку сечового міхура**

**Радикальна цистектомія** є золотим стандартом лікування інвазивних пухлин. Показанням до цистектомії є рак сечового міхура  $T_{2-4a}$ . Іншими показаннями служать часто рецидивуючі поверхневі пухлини, не вилікований БЦЖ-терапією рак *in situ*, пухлини  $T_1G_3$ , розповсюджені поверхневі новотвори, при яких неможливо до-

могтися вилікування за допомогою консервативних методів.

Радикальна цистектомія має на увазі видалення сечового міхура єдиним блоком із простатою й насінними пухирцями в чоловіків або маткою із придатками в жінок. Також видаляється проксимальний відділ уретри. При наявності *carcinoma in situ* необхідно термінове гістологічне дослідження краю резекції уретри. Показання до уретеректомії остаточно не визначені. У цей час видалення сечівника вважається необхідним при ураженні шийки сечового міхура в жінок і простатичного відділу уретри в чоловіків. Радикальна цистектомія також включає тазову лімфаденектомію з обох боків.

У цей час існують 3 альтернативних методи відведення сечі після цистектомії:

1) ілеальний кондуїт з формуванням «волової стоми»;

2) утримуючий мочу резервуар;

3) відведення сечі в ортотопічній артифіціальний сечовий міхур або в безперервний кишечник, що забезпечують можливість контрольованого сечовипускання.

Операція по створенню ілеального кондуїта (операція Брикера, уретероілеокутанеостомія) була запропонована в 1950 р. і дотепер широко застосовується в клінічній практиці, будучи стандартом, з яким рівняються результати інших операцій деривації сечі.

Основним фактором, що визначає якість життя після цистектомії, є можливість контролювати виділення сечі. У зв'язку із цим запропонована безліч варіантів утримуючих мочу резервуарів, які пацієнт у міру необхідності спорожняє шляхом аутокатетеризації.

Для створення утримуючих резервуарів використовуються детубуляризовані відділи шлунково-кишкового тракту: шлунок, сегмент підвздошної кишки, ілеоцекальний відділ, сигмовидна й пряма кишки. Сформований резервуар відкривається на шкіру «сухою» стомою. Запропоновано численні варіанти створення утримуючих мочу механізмів: інвагінаційний клапан на відводячому із резервуара сегменті кишки, звуження відводячого сегменту підвздошної кишки й Баугінієвої заслінки спеціальними швами (Indiana pouch), інвагінація відводячого сегмента кишки й проведення інвагината через Баугінієву заслінку (Mainz pouch), використання апендикса, проведеного через подслизовий тунель. З метою профілактики розвитку пієлонефриту дистальні відділи сечоводів імплантуються в резервуар з використанням антирефлюксних методик.

Ортотопічній артифіціальний сечовий міхур є оптимальним для хворого методом деривації сечі, тому що при цьому відсутня стома й зберігається можливість самостійного сечовипускання. Утримання сечі при створенні ортотопічного сечового міхура здійснюється за рахунок зовнішнього сфінктера сечового міхура. Тому обов'язковою умовою є перетинання уретри відразу нижче верхівки передміхурової залози й мінімальна травматизація поперечно-смугастого сфінктера. Для формування штучного сечового міхура використовуються тонка кишка (операції Studer, Camey II, Nemi-Kock), ілеоцекальний кут (операція Mainzpouch I), товста кишка.

Створення артифіціального ортотопічного сечового міхура із сегмента підвздошної кишки (операція Studer). Етапи операції:

а – проводиться резекція сегменту ілеум довжиною 54-60 см; відновлюється безперервність кишечника. Сегмент розсікається по противобрижівому краю про-



тягом дистальних 40 см;

б - U-образно складена розсічена частина розсіченої частини сегмента зшивається між собою; формуються уретерально-резервуарні анастомози;

в - площадка, що вийшла, згинається й зашивається з формуванням сферичного резервуара з отвором у верхній половині. Через даний отвір формується отвір, що анастомозується з мембранозною частиною уретри.

5-літня виживаність після цистектомії становить 40-60%. Незалежними факторами, що впливають на прогноз, є тільки стадія Т і наявність регіонарних метастазів. Так, 5-літня виживаність хворих при стадії  $pT_{is}$  становить 78-100%,  $pT_1$  – 69-95%,  $pT_2$  – 63-70%,  $pT_{3a}$  – 47-53%,  $pT_{3b}$  – 31-33%,  $pT_4$  – 19-28%. Наявність метастазів у регіонарні лімфовузли різко погіршує прогноз: 5 років переживають тільки 7% пацієнтів зі стадією N+.

**ТУР сечового міхура**, що є методом вибору в лікуванні поверхневих пухлин, може бути використана в пацієнтів з пухлинною інфільтрацією поверхневого м'язового шару ( $T_2$ ) і високим або помірним ступенем гистопатологічного диференціювання пухлини ( $G_{1-2}$ ). Крім того, можливе виконання паліативних ендоскопічних втручань у неоперабельних хворих з метою зупинки кровотечі, зменшення обсягу пухлини. Операцію можна вважати радикальною за умови відсутності пухлинних кліток у тканині ложа пухлини. Однак частота рецидивів після застосування даного виду лікування досягає 54%. 5-літня виживаність пацієнтів з інфільтративними пухлинами, підданих тільки ТУР сечового міхура, становить 36%. Ад'ювантна хіміотерапія після ТУР сечового міхура при інвазивному раці забезпечує 3-літню безрецидивну виживаність, що досягає 56%.

**Резекція сечового міхура** може бути виконана незначному числу ретельно відібраних пацієнтів при наявності солитарної первинної інвазивної пухлини не більше 5-6 см у діаметрі, що локалізується на рухливих стінках на відстані не менш 3 см від шийки й при відсутності *carcinoma in situ* у навколишній слизуватій. Виконання операцій великого обсягу з видаленням половини ураженого органа й більше, пластичним заміщенням дефекту стінки сечового міхура не виправдано через високу частоту рецидивів і погіршення виживаності. Якість життя залишається задовільною за умови збереження більше 50% обсягу органа. Після операцій більшого обсягу накопичувальна й скорочувальна функції сечового міхура, як правило, порушуються.

Рецидиви раку після резекції сечового міхура відзначаються в 56-65,5% випадків. При цьому можливо поява рецидивних пухлин на значній відстані від зони операції. Даний факт є одним з аргументів на користь цистектомії. 5-літня виживаність хворих інвазивним раком сечового міхура після резекцій різного обсягу становить 32,5-79,4%. Віддалені результати органозберігаючого лікування інвазивного рака сечового міхура поліпшуються при використанні комбінованого підходу із проведенням неоад'ювантної променевої, хіміо- або хіміопроменевої терапії.

**Променева терапія.** Альтернативним методом лікування інвазивного рака сечового міхура є радикальна променева терапія. Результати опромінення уступають таким при використанні хірургічного втручання. Тому променева терапія прово-

диться пацієнтам, що мають протипоказання до цистектомії або отказались від операції. Однак у ряді країн опромінення залишається методом вибору при інфільтративних пухлинах. Променева терапія забезпечує задовільну 5-літню виживаність, що досягає 24-46%. Прогноз захворювання залежить від стадії T: віддалена виживаність при стадії T<sub>2</sub> становить 26-59%, T<sub>3a</sub> — 35-52%, T<sub>3b</sub> — 23-29%.

### **Лікування дисемінованого раку сечового міхура**

При раку сечового міхура з віддаленими метастазами довгий час найбільш ефективним методом лікування було проведення поліхіміотерапії за схемою M-VAC (метотрексат, вінбластин, адріаміцин, цисплатин). При цьому віддалена виживаність досягає 15-20%; у групі пацієнтів з вісцеральними метастазами - 15%, у хворих з ураженням лімфовузлів - 30%. Середня тривалість життя становить 13 міс. На жаль, даний режим має виражену токсичність.

Недавно уведена в клінічну практику схема, що включає гемцитабін і таксани, дозволяє домогтися аналогічних результатів. При цьому токсичність даного режиму набагато нижче, ніж M-VAC. Крім того, показано, що застосування сполучення гемцитабіна й таксанів дозволяє домогтися доброго ефекту в пацієнтів, яким безрезультатно проводилося лікування M-VAC.

### **Прогноз**

Прогноз залежить від стадії процесу й характеру проведеного лікування. Після радикальної операції 5-літня виживаність доходить до 50%. Найкращі результати спостерігають при комбінованому лікуванні (резекція сечового міхура із променевою терапією). П'ятирічна виживаність при стадіях T1-2 становить 50-80%, стадіях T3-4 – 20-30%.

### **Профілактика**

Профілактика раку сечового міхура складається із заходів щодо усунення професійних факторів хімічного виробництва: у першу чергу виключають безпосередній контакт робітників з хімікатами, а також строго проводять диспансеризацію. Радикальному лікуванню методом електрокоагуляції або хірургічному видаленню підлягають всі доброякісні папіломи сечового міхура. Проведені останнім часом дослідження виявили безпосередній зв'язок раку сечового міхура з палінням, тому відмова від паління є необхідною профілактичною мірою для попередження різних онкологічних захворювань, у тому числі й рака сечового міхура.

### 3.3. РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

#### а) Основна

1. Онкологія / За ред. Б.Т. Білінського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. – Львів: Медицина світу, 1998. – 272 с.
2. Черенков В.Г. Клиническая онкология: Руководство для студентов и врачей. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 384 с.
3. Хирургия: пер. с англ. доп. // гл. ред. Ю.М. Лопухин, В.С. Савельев. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997. – ISBN 5-88816- 006-7/ Surgery // Ed. by Bruce E. Jarrell, R. Anthony Carabasi, III // Philadelphia, Williams & Wilkins. – ISBN0-683-06271-9.
4. Шалімов С.О., Гриневич Ю.Я., Возіанов О.Ф. та ін. Довідник з онкології / За ред. С.О. Шалімова, Ю.Я. Гриневича, Д.В. М'ясоєдова. – К.: Здоров'я, 2000. – 560 с.
5. Довідник онколога. Видання друге, доповнене і перероблене. Упорядники – Я.В. Шпарик, І.В. Ковальчук, Т.Б. Качмар, Б.Т. Зілінський. – Львів: «Галицька видавнича спілка», 2001. – 128 с.
6. Онкологія. За ред. В.П. Баштана, А.Л. Одабашьяна, П.В. Шелешка. – Тернопіль: Укр-медкнига, 2003. – 313 с.
7. Онкологія. За ред. Б.Т. Білінського, Ю.М. Стернюка, Я.В. Шпарика. – Київ: Здоров'я, 2004. – 527 с.

#### б) Додаткова

1. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Под редакцией проф. А.К. Киселёвой. -М.Медицина.-1996.-С322,
2. Справочник по онкологии Под ред. Акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной. - М. КАППА.- 1996.- С328-330.,
3. Справочник по онкологии. Под ред. Проф. Шалимова С.А., проф. Гриневича Ю.А., проф. Мясоєдова Д.В.- Київ, Здоров'я – 2000. – 558с.
4. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. – СПб: Издательство «Питер», 2000. – 320 с.
5. Клиническая онкоурология / Под ред. д.м.н. Е.Б. Маринбаха. – М.: Медицина, 1975. – 351 с.
6. Оперативная урология: (Руководство) / Под ред. Н.А. Лопаткина, И.П. Шевцова. – Л.: Медицина, 1986. – 480 с., ил.
7. Герасименко В.Н. и др. Реабилитация онкологических больных. – М.: Медицина, 1988. – 272 с.